

THÈSES

présentées à la

FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour l'obtention du titre

de

DOCTEUR de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Sciences)

par Monsieur Henri EYRAUD

SUJET DE LA PREMIERE THESE :

Recherches sur les actions cardiaques, métaboliques
et ioniques d'un stéroïde dérivé de la paravallarine.

SUJET DE LA DEUXIEME THESE :

Théorie actuelle sur le fonctionnement des différents
récepteurs adrénergiques.

Soutenues le 5 Juillet 1968

devant la Commission composée de :

PRESIDENT : M. le Professeur A. SOULAIRAC

EXAMINATEURS : M. le Professeur E. CORABŒUF

M. le Professeur M. AUROUSSEAU

THÈSES

présentées à la

FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

pour l'obtention du titre

de

DOCTEUR de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Sciences)

par Monsieur Henri EYRAUD

SUJET DE LA PREMIERE THESE :

Recherches sur les actions cardiaques, métaboliques
et ioniques d'un stéroïde dérivé de la paravallarine.

SUJET DE LA DEUXIEME THESE :

Théorie actuelle sur le fonctionnement des différents
récepteurs adrénergiques.

Soutenues le 5 Juillet 1968

devant la Commission composée de :

PRESIDENT : M. le Professeur A. SOULAIRAC

EXAMINATEURS : M. le Professeur E. CORABŒUF

M. le Professeur M. AUROUSSEAU

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

pour l'obtention du titre

de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Sciences)

par Monsieur Henri BYRAUD



UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

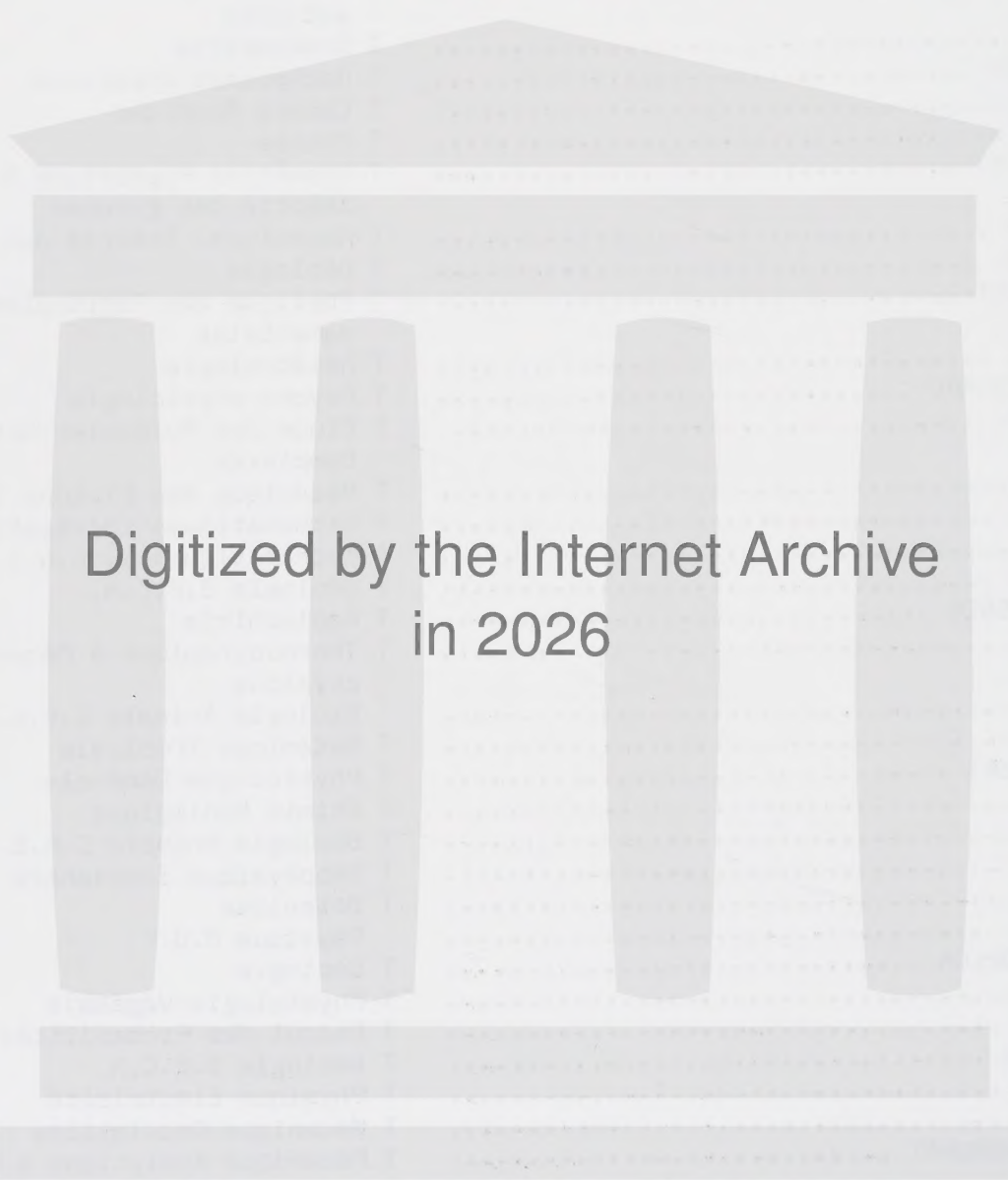
PROFESSEURS

Le Doyen M. ZAMANSKY

MM. PREVOST	T Chimie Organique
WYART	T Minéralogie & Cristallographie
TEISSIER	T Zoologie
AUGER	T Physique quantique et Relativité
MONNIER	T Physiologie générale
PIVETEAU	T Paléontologie
ROCARD	T Physique E.N.S.
CARTAN	T Mathématiques E.N.S.
LAFFITTE	T Chimie Générale
COULOMB	T Physique du Globe
CHRETIEN	T Chimie Minérale
BOCQUET	T Evolution des Etres organisés
KASTLER	T Physique E.N.S.
EPHRUSSI	T Génétique
GAUTHERET	T Biologie Végétale C.P.E.M.
LUCAS R.	Recherches Physiques
THOMAS A.	T Biologie Cellulaire
MORAND	T Physique Enseignement
SOLEILLET	T Physique C.P.E.M.
FORTIER	T Mécanique expérimentale des Fluides
DRACH	T Biologie Maritime
QUENEY	T Météorologie & Dynamique de l'Atmosphère
GALLIEN	T Embryologie
M ^l e CAUCHOIS	T Chimie Physique
MM. THELLIER	T Physique du Globe
PONCIN	T Mécanique Générale
DUBREIL	T Arithmétique & Théorie des Nombres
CAGNIARD	T Géophysique Appliquée

MM. CHAMPETIER	T Chimie Macromoléculaire
CUVILLIER	T Micropaléontologie
TRILLAT	Microscopie
WIEMANN	T Chimie Organique & Structurale
VASSY	T Physique de l'Atmosphère
DESTOUCHES	T Théorie Physique
AMIEL	T Chimie Générale
MATHIEU J.P.	T Physique Optique
COUTEAUX	T Cytologie
CHOQUET	T Théorie des Fonctions & topologie
FELDMANN	T Biologie Végétale Marine
JOST	T Physiologie Comparée
FORTET	T Calcul des Probabilités et Physique Mathématiques
SCHWARTZ	T Calcul différentiel & intégral
CHOUARD	T Physiologie Végétale
MALAVARD	T Aviation (Technique Aéronautique)
BRELOT	T Analyse Supérieure.
EICHORN	T Botanique
BENARD	T Chimie Appliquée
DUGUE	T Statistique Mathématique
SOULAIRAC	T Psychophysiologie
ULRICH	T Physiologie Végétale Appliquée
KIRRMANN	T Théories chimiques
CHADEFAUD	T Botanique
LELONG	T Application de l'analyse à la Géométrie
DEVILLERS	T Anatomie Comparée
EHRESMANN	T Topologie algébrique
FRANCON	T Physique S.P.C.N.
GLANGEAUD	T Géographie Physique, Géologie Dynamique
GODEMENT	T Mathématiques M.G.P.
PISOT	T Technique Mathématique de la Physique
ROCH	T Géologie
SCHATZMANN	T Astrophysique
TERMIER	T Géologie Générale
ZAMANSKY	T Mathématiques Générales
LENNUIER	T Physique M.G.P.
ROUTHIER	T Géologie Appliquée
Mme TONNELAT	T Physique Théorique
MM. DIXMIER	T Mathématiques M.P.C.
SOUCHAY	T Chimie Générale
AIGRAIN	T Electrotechnique
BRUSSET	T Chimie Systématique
LEVY	T Physique Théorique des Hautes Energies
Mme CHAIX	T Chimie Biologique
Mme HUREL PY	T Biologie Végétale C.P.E.M.
MM. PANNETIER	T Chimie Générale I
NORMANT	T Synthèse Organique
YVON	T Théories Physiques
COTTE	T Physique Electricité
DUBOIS J.E.	T Chimie Organique Physique
LAMOTTE	T Zoologie, E.N.S.

MM. OLMER	T Energétique Générale
GAUTHIER	T Mécanique Appliquée
BARCHEWITZ	T Chimie Physique
BROSSEL	T Physique Atomique
BUSER	T Physiologie Comparée
CAMUS	T Physiologie Végétale
CURIEN	T Minéralogie & Cristallographie
POSSOMPES	T Zoologie
PULLMANN	T Chimie Quantique
TEILLAC	T Physique Nucléaire & Radio- activité
VILLE.....	T Econométrie
FREYMANN	T Recherches physiques
ROLLET	T Chimie Minérale
Mlle JOSIEN	T Chimie
MM. CHEVALLEY	T Géométrie Algébrique & théorie des groupes
GERMAIN	T Mécanique, Théorie des fluides
LUCAS G.	T Géologie
BERTHELOT	T Physique des Particules fon- damentales
BRICARD	T Météorologie
Mme ALBE-FESSARD	T Psycho-physiologie
MM. JULIA M.	T Etude des Molécules Naturelles Complexes
BRUN	T Mécanique des Fluides I.
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation)
Mme LELONG	T Mathématiques II E.N.S.
MM. BELLAIR	T Géologie S.P.C.N.
BOUISSIÈRES	T Radiochimie
Mme COUTURE	T Thermodynamique & Mécanique physique
MM. FRANC	Biologie Animale C.P.E.M.
SCHNELL	T Botanique Tropicale
STOLKOWSKI	T Physiologie Générale
ACHER	T Chimie Biologique
BAUDOIN	T Biologie Animale C.P.E.M.
BLAMONT	T Géophysique Ionosphère
BOUREAU	T Botanique
CURIE D.	Physique M.G.P.
DURAND DELGA	T Géologie
HELLER	T Physiologie Végétale
TORTRAT	T Calcul des Probabilités
CAILLEUX	T Géologie S.P.C.N.
MAGNAN	T Physique Electricité
DAUDEL	T Mécanique Ondulatoire
Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécanique Analytique & Méca- nique céleste
Mlle VEIL	T Physiologie Générale
MM. LWOFF	T Microbiologie
SIESTRUNCK.....	T Mécanique Physique et Expé- rimentale
CABANNES	T Mécanique Théorique
CAIRE	T Géographie Physique et Géolo- gie Dynamique
COMOLET	T Mécanique des Fluides
DELLOUE	T Physique de l'Exosphère
HOUILLON	T Biologie Animale



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0011

MM. OLIVIER	T Anthropologie
SAMUEL	T Mathématiques(E.N.S. J. Filles)
DE FOSSEL	T Analyse Numérique
CHARLOT	T Chimie Analytique
CHATELET	T Chimie C.P.E.M.
MATTLER	T Physique S.P.C.N.
AUBOUIN.....	T Géologie
BENOIT-GUEUTAL	T Physique Nucléaire et Radio- activité
BOUGIS	Biologie Végétale marine Villefranche/sur/Mer
RIGAUDY	T Chimie S.P.C.N.
COLLONGUES	T Chimie Appliquée
DUBERT	Biochimie
NOZIERES	T Physique Fondamentale
CADIOT	T Chimie Organique
IVANOFF	T Océanographie
FRANCOIS	Zoologie
TALBOT	Génie Chimique
Mme NOUGAREDE	Botanique
MM. BRUHAT	T Mathématiques M.P.C.
FOURNET	Electricité Générale
DEHEUVELS	T Mathématiques Propédeutiques.
FURON	T Géologie S.P.C.N.
Mme GANS	T Génétique
MM. GENEVES	Biologie Végétale C.P.E.M.
HUPE	T Pétrographie
HOLLANDE	T Biologie Générale
LIONS	T Analyse Numérique
MAITTE	T Chimie Organique
NICOLAS	Géologie Appliquée
PANIGEL	Biologie Générale
RAVIER	T Pétrographie
ROSEAU	T Mécanique Théorique des Fluides
ROUBINE	T Electronique E.S.E.
SILBER	T Chimie C.P.E.M.
UEBERSFELD	T Electronique
THIRY	T Mécanique Céleste
ABELES	T Physique S.P.C.N.
AMAT	T Thermodynamique
BALKANSKI	T Physique M.P.C. 1
LE CORRE	T Electricité
NATAF	T Physique Nucléaire & Radio- activité
ECHALIER	Biologie Animale C.P.E.M.
BARRAUD	T Physique C.P.E.M.
CAMEFORT	T Botanique (Agrégation)
VICHNIEWSKY	T Mécanique Industrielle
SIGWALT	Chimie S.P.C.N.
BLAQUIERE	Automatique
BARUCH	T Physique Propédeutique
ARNOUS	T Physique Théorique
SLONINSKI	T Génétique
MALLIAVIN	T Mathématiques Propédeutique
GAUDEMAR	Chimie Propédeutique
BROUSSE	T Mécanique Théorique
ROSCH	T Astronomie
GUY	T Physique Expérimentale
LAZARD	T Mathématiques M.P.C.

	MOREL	Physique M.P.C.
	ARSAC	T Programmation
	LEFFEVRE	T Chimie M.P.C.
	BOK	T Physique
	CHAPEVILLE	Biochimie
	BENJIT	Physique C.P.E.M.
	PIC	Chimie C.P.E.M.
	JAUZEIN	Géologie E.N.S.
	PREVOST G.	Biologie Cellulaire
	FAVARD P.	Biologie Animale C.P.E.M.
	HERVE	T Mathématiques
Mme	GORDON	T Astrophysique
MM.	TAVERNIER	Physique P.C.
	DURAND Michel	Biologie Animale S.P.C.N.
	PASCAUD	T Physiologie de la Nutrition
Mme	PETIT	Biologie Animale C.P.E.M.
MM.	CAGNAC	Electricité
	FALK-VAIRANT	T Physique Nucléaire
	KRASNER	T Mathématiques
	BENZECRI	T Statistiques
	VINH MAU	Physique M.G.P.
	DUQUESNES	Physique C.P.E.M.
	SCHUTZENBERGER	T Programmation
	TREMILLON	Chimie Analytique
	FAYARD	Chimie M.P.C.
	BUVET	Chimie C.P.E.M.
	AUTHIER	Minéralogie et Cristallographie
	DONNEFILLE	Electrotechnique
Mme	PUISEUX DAO.	Biologie Végétale
M.	PERGER	T Géométrie Supérieure
Mlle	LIBERMANN	T Mathématiques
MM.	DEDONDER	T Biochimie Cellulaire
	DUFOUR	T Electronique I.U.T.
	SCHAAL	Chimie C.P.E.M.
	BAUCHOT	Anatomie Comparée
	LANCE	B.V. C.P.E.M.
	GIRAUD	Botanique E.N.S.
	HULIN	Physique P.C.
	VIGIER	Générique
	GUERN	Physiologie Végétale
	SLODZIAN	Physique C.P.E.M.
	LACOMBE	T Logique Mathématique
Mme	CHARNIAUX-COTTON	Evolution des Etres Organisés
Mlle	FICINI	T Chimie Organique
MM.	COHEN-TANNOUDJI	T Physique
	TAVLITZKI	Biologie Cellulaire
	ARVIEU	Physique C.P.E.M.
	TAXI	B.A. C.P.E.M.
	COLLENOT	B.A. C.P.E.M.
	BASSELIER	Chimie Propédeutique
	BADOUAL	Génétique Electrique
	AVEZ	T Mathématiques Pures
	COMBES	T Mathématiques Appliquées
	DERVICHIAN	T Biophysique
	DUPEYRAT	T Physique
	FAUCHERRE	T Chimie
	MOTCHANE	T Physique
	PALLU DE LA BARRIERE	T Automatique Théorique

REVUZ	T Mathématiques
THIBAUT	T Physiologie de la Reproduction
ALAIS	Mécanique
BENAIM	Chimie 1er Cycle
BERREUR	Biologie Cellulaire C.P.E.M.
Mme BONNELLE	Physico-Chimie des rayonnements
MM. BURGER	Physique
CANTACUZENE	Chimie C.P.E.M.
CASSIER	Biologie Animale C.P.E.M.
Mle CATESSON	Biologie Végétale
MM. CHEMLA	Electrochimie
COUSSEMANT	Chimie C.P.E.M.
DESCOUBES	Physique
Mme DEUTSCH	Mathématiques Pures (ex Chargé d'Enseignement).
MM. DIU	Physique
DREUX	Biologie Animale C.P.E.M.
GALIFRET	Psycho-Physiologie
GELOSO	Biologie Animale C.P.E.M.
GLASON J.	Géologie Structurale et Géologie Appliquée
GUERN	Physiologie Végétale
JARD	Physiologie Comparée
JOFFRIN	Physique Fondamentale
LAGET	Psycho-Physiologie
LAMEYRE	Géologie
LEFEBVRE R.	Physique
Mle MOURIER E.	Statistique
MM. MAZLIAK	Biologie Cellulaire C.P.E.M.
OMONT	Physique C.P.E.M.
ODAR	Chimie
PICON	Physiologie de la Nutrition
PRUDHOMME	Chimie 1er Cycle
QUEMADA	Physique
Mme RACCAUD	Zoologie
MM. SAINT-JAMES	Physique Atomique
SIGNOL	B.V. C.P.E.M.
TREMILLON	Chimie Analytique
Mle TRIBALAT	Chimie 1er Cycle
MM. VERDIER	B. A. C.P.E.M.
VOVELLE	Biologie Animale
ZISMAN.....	T Mathématiques
COURTILLOT	Informatique (Boulevard Bessieres)
CRABOL	Electronique (Ville d'Avray)
DUBUS	Génie Electrique Cachan
ROBERT	Génie Electrique Cachan
BERTIN	
GRUSON	
HACQUE	
KUMPERA	
SIBONY	
DRESS	

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE : R. POUILLAIN

A Monsieur le Professeur AUROUSSEAU,

qui m'a suggéré la réalisation de ce travail,

A Messieurs les Professeurs SOULAIRAC et CORABOEUF,

qui nous ont fait l'honneur de présider ce
jury de thèse,

en témoignage de notre gratitude respectueuse.

Je remercie la Direction Scientifique des
Laboratoires Roger Bellon, qui m'a permis de réaliser ce
travail.

A ma femme,

mes enfants,

ma famille,

en témoignage de ma profonde affection.

INTRODUCTION

INTERET DES SUBSTANCES STEROIDIQUES

PRESENTATION DU N METHYL O DIACETYL DIHYDRO PARAVALLARINOL

De tous temps, les cardiopathies ont été, et elles retent encore de nos jours, un des centres d'intérêt pour l'esprit de recherche de l'homme. Au début, celui-ci se tournait vers la nature, cherchant à discerner les plantes bénéfiques. Il essaya ensuite d'en extraire les principes actifs, mais le savoir évoluant, il a voulu synthétiser, de toutes pièces, des substances nouvelles. Actuellement, ces deux formes de la recherche scientifique s'associent pour essayer, à partir de substances d'origine naturelle, et surtout végétale, de trouver, par une modification convenable de leur structure des corps susceptibles d'agir de façon plus spécifique, et par conséquent de manière plus intense, tout en étant débarrassés de leurs propriétés secondaires parfois gênantes.

C'est ainsi qu'à partir de médecines locales, on étudia puis utilisa les digitaliques. Il a été démontré que les substances actives, extraites des différentes espèces végétales, et qui sont maintenant groupées dans cette famille, sont des glucosides constitués de trois parties : un noyau central, stéroïdique (ou cyclo pentanoperhydrophénantrène) auquel sont rattachés cinq à six radicaux saturés, une lactone insaturée en C₁₇ et un ou plusieurs sucres attachés à un oxygène en C₃.

Différentes études furent entreprises sur ces divers constituants afin de connaître le rôle qui leur est imparti dans la molécule. La multitude des recherches n'a pas abouti à une connaissance parfaite de ces substances. C'est ainsi que pour CHEN et coll. (8), il est admis que la partie glucidique est inactive sur le coeur, mais qu'elle renforce les propriétés cardiaques de la molécule.

L'activité de la lactone n'a pas été entièrement élucidée, bien que l'on pense généralement que les lactones ne possèdent pas par elles-mêmes d'action stimulante sur le myocarde. Toutefois, selon LYONES et GODWEY (45), la partie lactone serait responsable de l'arrêt systolique, tandis que pour d'autres auteurs, comme GOODMAN et GILMAN (23), le cycle pentalactone insaturé jouerait un rôle essentiel : sa saturation ou son ouverture abolirait toute action pharmacologique. Toutefois, il reste à démontrer que l'association de ce cycle à d'autres noyaux stéroïdiques entraînerait une activité cardiaque. Pourtant, TANZ et KERBY (67) mettent en évidence, en comparant les effets cardiaques de divers stéroïdes sur le muscle papillaire du chat, l'intérêt de la lactone portée sur le carbone 17 dans le déterminisme de l'effet inotrope positif cardiaque.

Quant à la partie centrale, stéroïdique, elle semble, au moins en partie, provoquer l'action inotrope positive.

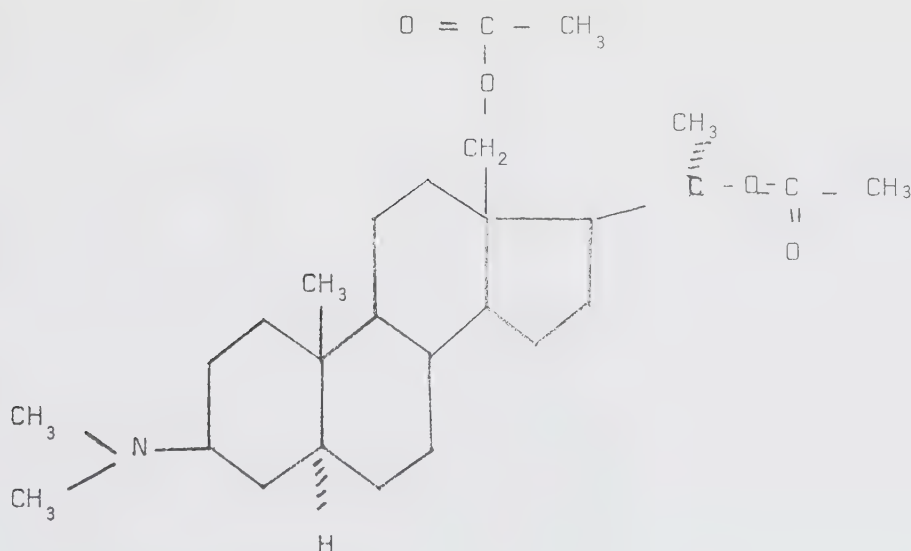
C'est à partir de telles observations que maints chercheurs prirent pour base de départ de leurs travaux le noyau stérone et qu'ils essayèrent, par de multiples substitutions, de parvenir à une substance douée de propriétés intéressantes dans le domaine cardiovasculaire. Le corps des mammifères, lui-même mieux connu, apportait à cette recherche de nombreuses sécrétions hormonales de ce type, qui furent l'objet d'études multiples. C'est ainsi que HOFFMANN (30) met en évidence sur le coeur isolé de cobaye l'action inotrope positive de la cortisone et du percotène (acétate de 11-désoxycorticostérone). Il en serait de même pour l'acétate de désoxycorticostérone et la progestérone selon HAJDU (27) et HOFFMANN (30) et l'aldostérone (TANZ RD - (68) -).

Cependant, à côté de ces substances d'origine animale, des dérivés synthétiques récents paraissent présenter une activité plus spécifiquement digitalique. Ce sont, par exemple, la prednisone et prednisolone - 3,20 - bisguanylhydrazone (KRONEBERG et coll., 35 et 36). Or, à cette production animale et à cette synthèse en composés stéroïdiques, s'ajoute évidemment la source inépuisable que représente le règne végétal. Il s'agit donc de prospector les diverses régions du globe, d'inventorier leur flore, et tout en tenant compte de la médecine indigène, de déceler les espèces possédant de telles substances. C'est ainsi que, dans la famille des apocynacées, PITARD (53) décrit en 1933 une espèce nouvelle : l'espèce paravallaris microphylla.

C'est un petit arbre à latex, poussant en Indochine et atteignant une hauteur d'une dizaine de mètres. Toutefois, cette espèce n'est pas utilisée en médecine indigène et n'était jusqu'à présent l'objet d'aucune recherche chimique. C'est seulement en 1960 que J. LE MEN (41) procéda à une étude chimique de ces végétaux et qu'il réussit à isoler la paravallarine dont il établit la structure comme étant celle du N-méthylamino-3 β oïque-18 hydroxy-20 S lactone (18 $\rightarrow$ 20) prégnène-5. Cette substance à noyau stéroïdique, est caractérisée par la simultanéité d'une fonction aminée sur le carbone en 3 et du cycle lactonique (18 $\rightarrow$ 20), fait singulier dans le règne végétal (J. LE MEN, 41).

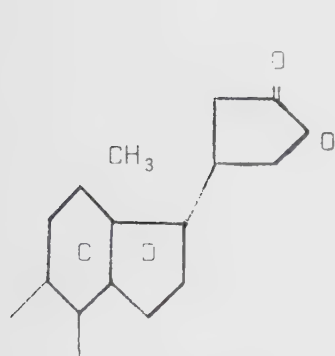
La structure de ce corps orientait donc de façon préférentielle son étude dans le domaine cardiovasculaire et endocrinien.

A partir de la paravallarine, de nombreux dérivés furent synthétisés, et en particulier le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol (M.O.D.D.) Ce produit, à squelette stéroïdique, comporte une fonction amine diméthylée en position β sur le carbone 3, et deux fonctions alcool acétylées, en position β sur les carbones 18 et 20. Ce corps présente un aspect blanchâtre. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans tous les solvants organiques et les acides. Son étude est faite sous forme de chlorhydrate.

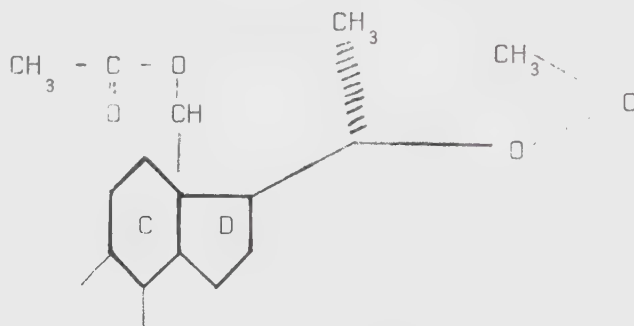


Structure du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol (M.O.D.D.).

Si on compare les configurations spatiales des molécules digitales et du M.O.D.D., on s'aperçoit que la molécule est moins plane pour les hétérosides que pour les paravallaris, puisque, selon TAMM (66) et LAPIERRE et DALLEMAGNE (40), les cycles A/B et C/D sont en position cis et B/C en position trans dans le groupe des hétérosides, alors que, pour les paravallaris, qui se rattachent aux stéroïls, les cycles A/B et C/D sont en position trans. Mais, pour les deux groupes de substances, l'encombrement spatial est toujours en position trans pour la pentalactone et la chaîne alcool-acétylée. D'ailleurs, un jeu d'écriture peut amener une certaine ressemblance.



digitaline



M. O. D. D.

Nous voyons donc que cette substance, tant par sa structure stéroïdique que par ses analogies spatiales avec la digitaline, se prêtait à une étude dans le domaine du système cardiovasculaire.

L'exposé de ces recherches se fera selon le plan suivant :

Première Partie : Techniques utilisées pour l'étude du N méthyl O diacétyl-dihydro-paravallarinol

A. Etudes sur les organes isolés

1. Technique de TREVAN
2. Technique de LANGENDORFF
 - a. Etude simple de l'action d'un produit
 - b. Etude vis-à-vis d'agents contracturants
3. Technique de SETNIKAR
4. Technique de WARBURG
5. Technique de MAGNUS
6. Technique de LOUBATIERES (muscle papillaire).

B. Etude "in vivo"

1. Technique classique pour l'étude de la pression artérielle.
2. Technique de BINET-BURNSTEIN.
3. Technique de BINET-BURNSTEIN modifiée.
4. Technique de BOURILLET-DUTEIL.
5. Technique de LOUBATIERES.
6. Technique de KNAFFL-LENZ.
7. Technique de DAWES.
8. Technique de MALINOW.
9. Technique de LINDNER.
10. Technique provoquant l'anoxie.

C. Etude biochimique

1. Technique de NAHAS (dosage de l'oxygène sanguin).
2. Technique de DOLE et TROUT (dosage des acides gras).
3. Technique pour le dosage des lactates.
4. Technique pour le dosage des pyruvates.
5. Technique pour le dosage du glucose.
6. Technique de dosage du potassium : dans le sang, l'urine et les liquides nutritifs.
7. Technique de dosage des glucose-6-phosphate déshydrogénases.

Deuxième Partie : Etude des propriétés cardiaques du N-méthyl-O-diacétyl-dihydro-paravallarinol.

A. Etude sur les organes isolés

1. Action sur l'oreillette isolée de Lapin.
2. Action sur le coeur isolé de lapin.
3. Action sur le coeur isolé, soumis à l'action d'extraits posthypophysaires.
4. Action sur le coeur isolé, soumis à l'action du chlorure de baryum.
5. Action sur l'aorte isolée de lapin.
6. Action sur les coronaires isolées de chien.
7. Action sur la consommation d'oxygène par le myocarde.

B. Etude "in vivo"

1. Action tensionnelle :
 - a. Action tensionnelle chez le lapin.

b. Action tensionnelle et électrocardiographique chez le chien.

- en injection intraveineuse,
- en injection intragastrique.

2. Etude de la vasomotricité périphérique :

- a. Par la technique de BINET-BURNSTEIN,
- b. Par la technique de BINET-BURNSTEIN modifiée.

3. Action sur le débit coronaire in situ.

4. Action sur la force contractile du myocarde.

5. Toxicité cardiaque : étude électrocardiographique chez le cobaye.

6. Action antifibrillante :

- a. Sur l'oreillette excitée
- b. Sur le rat.

Troisième Partie : Essai d'interprétation des effets du M.O.D.D. et hypothèses sur le mode d'action.

- A. Rappel sommaire des résultats obtenus et des données récentes sur le métabolisme cardiaque
- B. Essai d'interprétation métabolique
- C. Essai d'interprétation ionique

Quatrième Partie : Recherche expérimentale sur le mécanisme d'action du M. O. D. D.

1. Etude du métabolisme cardiaque sous l'action du M.O.D.D.

- a. Cathétérisme coronaire et dosages des métabolites biologiques.
- b. Essai "in vivo" vis-à-vis des extraits posthypophysaires.

2. Action vis-à-vis de l'anoxie.

3. Action vis-à-vis de l'ouabaïne.

4. Action vis-à-vis du cuivre.

5. Etude biochimique.

6. Etude du mouvement ionique.

Conclusion

Tableaux et tracés

Bibliographie.

PREMIERE PARTIE

TECHNIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DU N-METHYL-O-DIACETYL-DIHYDROPARAVALLARINOL

Dans le domaine cardiovasculaire, nous procédons, dans une première étape, à une étude sur organes isolés, puis nous poursuivons, si les premiers résultats obtenus sont encourageants, à une étude sur animal entier.

En effet, s'il est plus satisfaisant pour l'esprit, de travailler sur des animaux entiers, l'emploi d'organes isolés permet cependant de déceler une action directe de la drogue sur un organe déterminé, exclu de toute régulation humorale ou nerveuse extrinsèque. On peut ainsi mettre en évidence une action sur le myocarde lui-même, en utilisant par exemple, un lambeau auriculaire, ou bien une action sur la tonicité vasculaire, en utilisant un fragment artériel, comme par exemple, un lambeau aortique ou coronarien.

Ces renseignements, confrontés à ceux recueillis lors d'essais effectués sur les animaux, permettent ensuite d'attribuer à tel ou tel mécanisme régulateur, telle ou telle modification observée sur l'effet étudié.

C'est pour ces raisons que nos recherches débutèrent sur des organes isolés et que nous les avons poursuivies sur des animaux intacts, afin d'essayer de serrer au plus près l'activité du N-méthyl-O-diacétyl-dihydro-paravallarinol. Mais, avant d'exposer les différents résultats obtenus dans cette étude, nous allons décrire les diverses techniques employées pour ce travail, puis nous ferons état des données qui nous amenèrent à élaborer une hypothèse du mécanisme d'action, hypothèse que nous nous sommes efforcés, par la suite, de vérifier expérimentalement.

ETUDE SUR LES ORGANES ISOLÉS

1. Technique de TREVAN

La technique utilisée est celle de TREVAN (69). Après avoir assommé un lapin de 2 Kgs environ, les carotides sont rapidement sectionnées, le plastron sterno-costal découpé et le coeur prélevé en totalité. Celui-ci est promptement transporté et plongé dans du liquide nourricier (TYRODE, selon LOUBATIERES, 44) maintenu à 38°C et oxygéné, dont la composition est la suivante : NaCl 9 g ; KCl 0,42 g ; CaCl₂ 0,4 g ; glucose 1 g ; NaHCO₃ 0,15 g pour un litre. Il est ensuite lavé afin qu'aucun caillot ne puisse se former dans les cavités cardiaques. L'oreillette droite est soigneusement découpée, puis plongée dans un second récipient contenant de la solution nutritive oxygénée et maintenue, elle aussi, à 38°C. Après avoir complété son rinçage, on observe ses battements spontanés. Ceux-ci prennent généralement naissance sur le bord inférieur de la section et se dirigent vers l'auricule. Aux deux extrémités de cette direction, des ligatures sont posées ; l'une sert à fixer la préparation sur un support en verre, qui est plongé alors dans un bac à organe isolé à thermostat, oxygéné convenablement, l'autre est reliée, selon la technique de SALLE (56), à une capsule de MAREY qui est elle-même en liaison pneumatique avec un appareil de GIONO-CHEVILLARD. Les contractions sont ensuite transcrites électroniquement. Bien que ces préparations présentent des contractions de plus grande amplitude lorsqu'elles sont maintenues à 30°C, nous stabilisons la température des bacs à organes isolés à 38°C ± 1, afin de fatiguer les lambeaux auriculaires, car il est généralement admis que seules les préparations rendues hypodynames répondent ou sont plus sensibles aux digitaliques (Marion de V. COTTEN, 70).

Après une période de stabilisation de vingt à trente minutes environ, un enregistrement est pratiqué. On introduit alors la solution à étudier (sous un faible volume : 0,2 à 0,5 ml) dans la cuve à organe isolé de 50 ml. Des enregistrements sont ensuite pratiqués à la 10ème seconde, 1ère, 2ème, 3ème, 4ème et 5ème minute.

2. Technique de LANGENDORFF

a. Etude simple de l'action d'un produit

Nous utilisons une technique issue de celle de LANGENDORFF (39) pour la perfusion en continu d'un coeur isolé de lapin. Un animal de 1,5 à 2 Kgs au maximum, est assommé puis égorgé. Le plastron sterno-costal est

ensuite promptement sectionné et rabattu, découvrant ainsi le coeur et toutes ses attaches vasculaires. Les pédicules pulmonaires sont ligaturés. Le coeur est rincé avec une solution de LOCKE-RINGER maintenue à 38°C, par circulation rétrograde intra-aortique. La composition du liquide nourricier est la suivante : NaCl 9 g ; MgCl 0,005 g ; KCl 0,42 g ; CaCl₂ 0,24 g ; glucose 0,5 g ; NaCO₃H 0,5 g ; glycocolle 1 g, pour un litre. Une incision a été auparavant pratiquée dans l'oreillette droite, afin de laisser le liquide de rinçage s'évacuer. Les veines caves inférieure et supérieure sont ligaturées, le coeur est prélevé puis placé dans un récipient contenant du liquide nourricier à 38°C. Une canule est alors placée vers le coeur, dans la portion ascendante de la crosse aortique. L'ensemble est ensuite fixé dans un appareil à perfusion en pyrex de GRAVERS et ANDERSON (25), que nous avons modifié afin de permettre une perfusion en continu, soit par du liquide nourricier neutre, soit par une solution de la substance à étudier (Schéma n° 1).

Le coeur est ainsi perfusé à pression constante, qui est de 45 cm d'eau environ. En outre, il est possible d'étudier sur un coeur battant normalement, ou en fibrillation entretenue.

Le liquide perfusant est maintenu à 38°C et oxygéné pendant son réchauffement. Le coeur, suspendu par sa canule, est au milieu d'une enceinte calorifugée, le gardant ainsi dans une atmosphère chaude et humide. Le débit coronarien, qui s'écoule par la section pratiquée au niveau de l'auricule droite, sert à préserver la préparation de toute dessiccation possible. Il est ensuite enregistré au goutte à goutte, électriquement, par l'intermédiaire de deux électrodes reliées à un totalisateur de FLEISH.

Avant de déterminer l'action du produit sur les différents paramètres cardiaques enregistrés (amplitude des contractions, tonus diastolique et systolique, rythme cardiaque et débit coronaire), on cherche à stabiliser ceux-ci par une perfusion de liquide nourricier. Lorsque cette stabilisation est atteinte, nous perfusions la préparation à l'aide d'une solution de liquide nourricier contenant le produit à une concentration déterminée. Cet échange de liquide de perfusion se fait rapidement, par simple manipulation d'un robinet ce qui assure la continuité de la perfusion de la préparation cardiaque, sans variation des caractéristiques de celle-ci (température, oxygénation, pression).

Après l'obtention des effets d'une perfusion du produit, nous rinçons la préparation à l'aide du liquide nourricier neutre. Lorsqu'une nouvelle stabilisation est obtenue, on peut de nouveau étudier l'action du produit à une concentration différente et supérieure (tracé n° 1).

b. Technique pour l'étude vis-à-vis d'agents contracturants

La technique employée est la même que celle utilisée pour l'étude coronarodilatatrice simple, en ce qui concerne la préparation de l'organe isolé. Quant à la perfusion, nous commençons par stabiliser le débit coronarien par une perfusion du liquide nourricier (solution de LOCKE-RINGER, décrite ci-dessus), puis nous changeons brusquement le liquide de perfusion. L'appareil comportant, d'après nos modifications, deux systèmes de circulation, la simple manipulation d'un robinet à trois voies permet de changer le liquide de perfusion, tout en assurant la continuité de celle-ci. On enregistre alors l'action d'une solution d'agent contracturant à une concentration donnée : extraits posthypophysaires ou chlorure de baryum. Après l'obtention de son effet maximum et sa stabilisation, on rince la préparation avec du liquide nourricier neutre. L'organe isolé reprend alors un débit et des contractions, semblables au débit et aux contractions initiales. Après deux ou trois enregistrements successifs d'une même concentration d'agent contracturant, afin d'avoir une action moyenne de celle-ci, on perfuse le cœur à l'aide d'une solution comprenant l'agent contracturant et le produit. Le chlorure de baryum est toujours à la concentration utilisée précédemment, quant au produit, on peut à volonté utiliser des concentrations différentes.

3. Technique de SETNIKAR

Pour étudier la vasomotricité périphérique sur organe isolé, le plus simple est de prendre un lambeau vasculaire, artériel de préférence, puisque sa musculature est plus importante. Il est classique de prendre alors un fragment aortique. Comme ce vaisseau est de consistance élastique à sa naissance, pour devenir finalement de type musculaire, la portion prélevée est en général la partie thoracoabdominale.

La technique utilisée est issue de celle de SETNIKAR (59). Le principe consiste à rechercher l'inhibition de la contraction provoquée soit par la nicotine, soit par d'autres substances telles que l'adrénaline.

Pour cela, on prend des lapins de 2 Kgs environ, Après avoir assonné et saigné l'animal, le thorax est promptement ouvert et on prélève une portion thoracique de l'aorte descendante (2 cm environ). Ce lambeau est dégagé de toute adhérence grasseuse, puis découpé en spirale. Une extrémité est fixée sur un support, l'autre reliée par un fil à un capteur isométrique. La préparation est alors placée dans une cuve à organe isolé et baigne dans du liquide de RINGER-LOCKE, oxygéné et maintenu à 37°C. La tonicité du lambeau est enregistrée et les contracturants sont ajoutés au bain une minute après la substance à étudier. Toutefois, il est nécessaire de stabiliser la préparation au contracturant utilisé, car des phénomènes de tachyphylaxie peuvent se produire.

4. Méthode manométrique de WARBURG

Le principe de la technique est l'enregistrement de la consommation d'oxygène de quelques coupes fraîches de tissu myocardique placées dans un milieu nourricier, maintenu à température constante et sous atmosphère d'oxygène.

Le milieu utilisé est du KREBS-RINGER phosphaté, glucosé à 1,5 %, oxygéné et maintenu à 0°C, dont la composition est la suivante :

NaCl à 0,9 % : 100 parties - KCl à 1,15 % : 4 parties - CaCl₂ à 1,22 % : 3 parties - PO₄H₂K à 2,11 % : 1 partie - MgSO₄,7OH₂ à 3,82 % : 1 partie, et du tampon phosphaté à pH = 7,4 : 12 parties.

Les coupes de myocarde de rat sont faites à l'aide du microtome de HERBAIN en inclusion de gélose. Pesées à l'état frais, elles sont ensuite placées dans le compartiment annulaire, dans 1,5 ml de liquide nourricier. Dans le diverticule latéral est placé le produit à étudier solubilisé dans 0,5 ml de liquide nourricier, tandis que le compartiment central renferme 0,2 ml de potasse à 15 %.

Les récipients de WARBURG sont rattachés aux manomètres et plongés dans un bain-marie maintenu à 38°C. Les opérations d'oxygénation sont ensuite menées de telle façon que les coupes de myocarde sont sous atmosphère d'oxygène pur. Après équilibration de température et de pression, les lectures sont faites toutes les dix minutes. On enregistre ainsi la consommation d'oxygène dans un temps donné. Après une ou deux lectures, qui permettent de voir si la stabilisation est acquise, le liquide placé dans le diverticule latéral est basculé dans le compartiment annulaire, aussi rapidement que possible, puis les lectures sont reprises, au même rythme. L'influence du produit sur le métabolisme cellulaire est ainsi enregistrée.

5. Technique de MAGNUS

Le principe de la technique consiste à enregistrer sur un cylindre les mouvements spontanés d'un lambeau intestinal (contractions péristaltiques) ou les variations de tonicité vasculaire provoquées par des substances.

Pour cela, après avoir assommé et saigné l'animal (rat ou lapin), on pratique une laparotomie et on prélève 8 à 10 cm de duodénum, dès sa naissance au pylore gastrique. On place ce fragment dans un cristallisateur contenant du tyrode froid et on le lave à l'aide d'une seringue. La composition du tyrode est la suivante : NaCl 8 g ; KCl 0,2 g ; CaCl_2 0,1 g ; MgCl_2 0,1 g ; NaHPO_4 0,05 g ; glucose 1 g ; NaHCO_3 1 g pour un litre d'eau distillée.

On prélève ensuite un lambeau de 2 cm de long environ et on lie les deux extrémités (en respectant les orifices, l'une sur un support, servant aussi à l'oxygénation du milieu nutritif, l'autre à l'axographe, qui inscrira les mouvements de l'organe isolé).

La solution du produit à étudier est ajoutée au bain nutritif, dans la cuve à organe isolé, sous un faible volume (0,2 à 1 ml pour une cuve de 50 ml).

6. Technique de LOUBATIERES (43) sur le muscle papillaire du chat

Après une anesthésie légère à l'éther, l'animal est tué par une ponction bulbaire. Le plastron sterno-costal est alors promptement découpé ; on prélève le cœur, puis on incise largement le ventricule droit de façon à dégager les faces postérieures et latérales intra-cavitaires. On découvre alors 1 à 3 muscles papillaires, longs, élargis à la base et tendineux à l'extrémité d'insertion valvulaire.

On noue un fil sur le tendon, fil qui sera relié à un myographe isométrique, lui-même relié à un oscillographe enregistreur. Un second fil est noué sur la base du muscle. Celui-ci est alors sectionné, puis fixé sur une électrode impolarisable.

La préparation est plongée dans du liquide physiologique, dont la composition est la suivante : ClNa 9 g, ClK 0,42 g, Cl_2Ca 0,12 g, PO_4HNa 0,12g glucose 1 g, pour un litre d'eau distillée. Elle est maintenue à 38°C et excitée rythmiquement. Les caractéristiques de la stimulation sont : voltage : 8-10 V ;

durée : 1 msec ; fréquence : 48 c/mn.

Après une latence de 90 à 120 mn pour permettre la stabilisation et la fatigue musculaire, les essais peuvent débuter.

ETUDE "IN VIVO"

1. Technique classique pour l'étude de la pression artérielle

Les animaux sont anesthésiés au carbamate d'éthyle ou au nembutal. Après une mise en contention dorsale, une artère carotide commune est dénudée et cathétérisée. On enregistre les variations tensionnelles au moyen d'un manomètre à mercure de LUDWIG. Plusieurs animaux sont utilisés, afin d'obtenir un effet moyen et constant. Parfois, pour les chiens, un enregistrement simultané de l'électrocardiogramme, pour les dérivations standard, est effectué.

2. Technique de BINET-BURNSTEIN

La méthode utilisée ici est dérivée de celle de BINET et BURNSTEIN (3). Le principe est le même : nous perfusions, sous un débit constant le train postérieur d'un lapin à l'aide d'une pompe à transfusion continue, type JOUVELET (pompe à galets).

Un lapin de 2 à 3 Kgs est anesthésié à l'uréthane (1 g/Kg, moitié en injection intraveineuse, moitié en injection intrapéritonéale). L'animal est ensuite placé sur une table à contention, en décubitus dorsal. On isole une carotide afin d'enregistrer la pression artérielle de l'animal, au moyen d'un manomètre à mercure de LUDWIG. On traite l'animal aux anticoagulants (Héparine : 10 mg/Kg), puis on pratique une laparotomie, partant de quelques centimètres au-dessus de la symphyse pubienne jusqu'à la pointe xyphoïdienne. Tous les viscères sont extravasés et on isole avec précautions l'aorte abdominale, dans sa partie infra-rénale. Après la pose d'un clamp artériel en amont de la partie dénudée, plusieurs fils sont placés pour la ligature ultérieure des cathéters. Un premier est placé dans l'aorte, en remontant vers le coeur. Il est relié au tube en caoutchouc passant par la pompe à perfusion à débit constant et continu, qui est lui-même branché sur un deuxième manomètre à mercure afin d'enregistrer la pression de perfusion du train postérieur. De ce manomètre part un second cathéter qui est lui-même placé dans la partie aortique dénudée précédemment, aussi près que possible du premier. On a ainsi branché en dérivation, sur le trajet artériel, la pompe à perfusion et un manomètre (schéma n° 2).

Toutes ces opérations doivent être pratiquées très rapidement afin de rétablir au plus vite la circulation dans le train postérieur. Cathéters et tube en caoutchouc du JOUVELET, ainsi que le manomètre, branché sur le circuit de perfusion sont au préalable remplis de sérum physiologique hépariné. Ondoit, en outre, au cours des manipulations, éviter d'introduire toute bulle d'air dans le trajet. Lorsque la circulation sanguine est rétablie, on remet les viscères en place, on referme l'abdomen et l'animal est légèrement réchauffé.

Les substances à étudier sont solubilisées dans du sérum physiologique, en concentration suffisante, afin de permettre des injections, en amont de la pompe à perfusion, sous de très faibles volumes (0,2 à 1 ml au maximum par animal). D'autre part, on aura soin de tamponner les solutions pour obtenir un pH voisin du pH sanguin de l'espèce étudiée. Par cette technique, une vasodilatation périphérique provoque une hypotension au niveau du train postérieur, tandis qu'une vasoconstriction provoquera une hypertension. Au départ, le débit de la pompe doit être réglé de façon que la pression de perfusion soit, après stabilisation, très légèrement inférieure à la pression carotidienne.

3. Technique de BINET-BURNSTEIN modifiée

Le but de la technique est toujours le même ; il s'agit de déterminer et d'enregistrer les variations d'un débit artériel. Pour cela, on utilise un rotamètre électromagnétique de SHIPPLEY-WILSON que l'on interpose sur le trajet d'une artère. Les données procurées par cet appareil sont transcrites sur un kymographe, simultanément à celles fournies par un manomètre de LUDWIG placé sur une artère carotide primitive.

La préparation de l'animal est identique à celle décrite pour la technique précédente. L'artère choisie est l'aorte abdominale. Le rotamètre -qui remplace ici la pompe à perfusion à débit constant et un manomètre- est placé en dérivation sur le trajet aortique infra et juxta rénal. Le train postérieur de l'animal est ainsi toujours irrigué sous la pression générale et subit ses variations tant physiologiques que médicamenteuses. L'action d'une injection d'un agent pharmacologique est déduite de la confrontation des courbes de débit et de pression artérielle enregistrées simultanément.

4. Technique de BOURILLET-DUTEIL (7)

Le principe de la méthode est d'enregistrer le débit coronaire de façon continue, chez le chien. Pour cela, on cathétérise le sinus veineux coronaire par voie endoveineuse.

Sur un animal anesthésié au nembutal (30 mg/Kg, I.P.), et mis en contention dorsale, on isole la carotide primitive droite, ainsi que la jugulaire externe du même côté, la trachée, la veine fémorale gauche et la saphène externe droite. Après avoir branché un manomètre de LUDWIG sur la carotide afin d'enregistrer la pression artérielle générale, mis l'animal sous respiration assistée à l'aide d'une pompe BIRD, et traité l'animal à l'aide d'anticoagulants, on pratique sur le chien mis alors en contention latérale gauche, un pneumothorax au niveau du quatrième espace intercostal. Par cette ouverture, on peut ainsi guider manuellement un cathéter en verre de 4 mm de diamètre interne, introduit au niveau du cou dans la veine jugulaire externe et que l'on pousse et enfonce de quelques millimètres dans le sinus veineux coronaire.

Le sang veineux coronaire ainsi prélevé est dirigé sur un rotamètre de SHIPPLEY-WILSON qui enregistre graphiquement les variations instantanées du débit. Le circuit extra-corporel est ensuite relié à une veine fémorale ce qui permet une mesure en continu sans aucune perte ni diminution de volume sanguin, puisque tous les cathéters sont au préalable emplis de sérum physiologique hépariné. Avec une telle préparation, et si l'animal est soumis à une médication anti-coagulante suffisante, un enregistrement des effets cardiaques peut s'effectuer sans incident pendant une heure.

5. Technique de LOUBATIERES (43)

Le principe de la méthode est d'enregistrer l'activité du muscle cardiaque "in vivo".

L'animal choisi est le chien. L'appareillage nécessaire consiste en une sorte de myographe comportant deux pinces (une fixe maintenue par un support, une autre mobile), que l'on place sur le ventricule droit. Un lambeau musculaire est ainsi sélectionné et ses contractions enregistrées. La pince mobile est reliée à un stylet enregistreur et à un ressort qui offre une certaine résistance au travail cardiaque. Par son élancement, qui est directement proportionnelle à la force cardiaque développée et à l'ampleur du tracé enregistré, on peut calculer le travail cardiaque.

Après avoir anesthésié l'animal (30 mg/Kg, I.P. de nembutal), on enregistre la pression carotidienne et on installe la respiration artificielle. On pratique alors une sternotomie longitudinale et on place le coeur sur un lit péricardique. La pince cardiométrique est ensuite fixée sur le ventricule droit : sa partie mobile légèrement au-dessous du sillon inter-auriculo-ventriculaire droit et sa partie fixe à 2 ou 3 cm au-dessous, vers l'apex. On délimite ainsi, sur le ventricule droit, un lambeau myocardique dont l'activité sera un reflet de l'activité cardiaque.

6. Technique de KNAFFL-LENZ (34)

Le principe de cette technique consiste à pratiquer une infusion lente chez le cobaye et à contrôler de façon continue l'activité cardiaque, soit à l'aide d'une aiguille longue et légère, placée dans la région cardiaque soit à l'aide d'un enregistrement électro-cardiographique.

Pour cela, des animaux d'un poids compris entre 250 et 300 g, à jeûn depuis 16 heures, sont anesthésiés au carbamate d'éthyle, à raison de 1 g/Kg, I.P. Après mise en contention dorsale, une veine jugulaire externe est dénudée puis cathétérisée. On infuse alors, à la vitesse de 0,5 ml par minute, à l'aide d'une pompe à infusion continue, le produit à étudier, mis en solution dans du sérum physiologique, à une concentration telle que la mort survienne au bout d'une infusion de 12 à 15 minutes. Le volume alors injecté est peu important, et par conséquent le travail cardiaque peu modifié. La solution doit être à un pH voisin du pH sanguin de l'espèce choisie.

L'action de la substance est traduite par les modifications électrocardiographiques enregistrées lors d'une infusion d'une solution à une concentration telle que l'arrêt cardiaque survienne au bout de 15 minutes environ.

7. Technique de DAWES (15)

Le principe de cet essai est de rechercher, sous l'influence d'une drogue quelconque, une variation de la période réfractaire effective d'une préparation auriculaire de lapin. Pour cela, après avoir monté une oreillette de la même façon que lors de l'étude de l'activité inotrope d'une drogue, si ce n'est qu'ici le support en verre est remplacé par un tube en verre servant à isoler, dans le bac à organe, une électrode impolarisable sur

laquelle est fixé l'organe, et qu'une seconde électrode plonge dans le liquide nourricier, on soumet l'oreillette à des trains d'ondes stimulantes dont la fréquence est de plus en plus élevée. L'oreillette suit d'abord normalement ces diverses excitations et répond au rythme 1/1 à ces stimuli. En augmentant la fréquence, il arrive un moment où l'intervalle séparant deux stimuli consécutifs est inférieur à la période réfractaire effective de la préparation. Celle-ci ne répond donc pas, on dit qu'il y a "échappement". Le stimulus suivant provoque alors une réponse plus importante et cela se visualise sur le graphique par un tracé irrégulier. On détermine ainsi, après stabilisation de la préparation, la fréquence minimum provoquant le phénomène d'échappement. Après addition de la substance dans le bac à organe, on redétermine cette fréquence pour laquelle se manifeste ce phénomène. Si la substance fait preuve d'une activité intéressante, la seconde fréquence doit être inférieure à la première, puisque la période aura été augmentée.

8. Technique de MALINOW (48)

La technique utilisée ici, consiste à provoquer par une injection mortelle de chlorure de calcium des troubles cardiaques qui sont concrétisés sur un enregistrement électrocardiographique. L'animal utilisé est le rat. Après une anesthésie au nembutal, et la mise sous respiration artificielle afin d'éliminer toute interférence respiratoire sur l'activité cardiaque, on canule une veine fémorale pour permettre les injections de l'agent fibrillant et de son antagoniste.

Une injection intraveineuse de 0,2 ml par 100 g de poids corporel d'une solution de chlorure de calcium à 10 % provoque chez les animaux, des troubles cardiaques caractérisés par un flutter, des extrasystoles, une tachycardie ventriculaire et, finalement, une fibrillation ventriculaire. A la mort de l'animal, définie par une latence de 10 secondes séparant deux contractions, le thorax de l'animal est ouvert promptement, mais avec précaution, afin de voir l'existence ou non de micro-fibrillations, et l'état de mort cardiaque (arrêt en systole ou en diastole). Généralement, le calcium provoque des micro-fibrillations ventriculaires terminales sur un cœur arrêté en systole. Après l'essai de la solution de chlorure de calcium sur deux sujets témoins, afin de confirmer son activité, on injecte aux animaux le produit, sous un faible volume (0,2 ml pour 100 g de poids corporel) et on enregistre l'activité électrocardiaque pendant deux minutes. L'activité propre du produit est ainsi notée.

A la seconde minute, après l'injection du produit, on administre rapidement par voie intraveineuse le calcium. L'activité cardiaque est alors enregistrée en continu. On peut évaluer ainsi l'activité préventive de la substance vis-à-vis du flutter, des fibrillations franches ou des microfibrillations, et de la mort signes toxiques dus au calcium.

9. Technique de LINDNER (42)

Le principe de la technique consiste à antagoniser la vasoconstriction coronarienne, et par conséquent les troubles électrocardiographiques dus à l'hypoxie cardiaque consécutive à cette coronaroconstriction, provoquée par une injection intraveineuse d'extraits posthypophysaires.

Pour cela, chez des animaux non anesthésiés, mais ayant reçu au préalable 1 mg/Kg S.C. d'atropine afin d'éviter tout réflexe cardiaque dû aux stimulations parasympathiques, on injecte par voie intraveineuse 0,5 U.I. d'extraits posthypophysaires dosés en ocytocine. On enregistre les troubles électrocardiographiques pendant la minute qui suit l'injection, puis à la 2ème, 3ème, 4ème, 5ème, 10ème, 15ème et 30ème minute. On doit alors enregistrer des ondes T dites de "suffocation" et des troubles du segment ST (sous dénivellation ou sur dénivellation importante, au moins égale à 1 mm) et des extrasystoles.

Les animaux ayant répondu favorablement à cet essai sont dits "positifs" et sont repris trois à cinq jours après pour un nouvel essai. Dans ce cas, les animaux sont prétraités avec la substance à étudier.

Les animaux ainsi traités sont leur propre témoin et, en comparant les troubles présents avant et après traitement, on peut déceler l'activité du produit.

10. Technique provoquant l'anoxie

Afin d'étudier l'action préventive de la substance vis-à-vis de l'anoxie cardiaque, nous avons créé celle-ci en pratiquant un double pneumothorax.

Chez des rats de sexe indifférent, de poids compris entre 150 et 200 g, anesthésiés au Kémithal (100 mg/Kg, I.P.), nous contrôlons l'activité cardiaque à l'aide d'un enregistrement électrocardiographique. Sur de tels

animaux, maintenus en contention dorsale, nous effectuons deux pneumothorax latéraux, que nous maintenons béants à l'aide de pièces ou de tubes en verre. Une asphyxie est ainsi engendrée et l'animal meurt par anoxie.

Le critère d'étude est ici le temps nécessaire pour tuer l'animal. Nous avons défini la mort comme étant un repos cardiaque égal ou supérieur à 10 secondes.

L'activité de la substance est donnée par la comparaison des temps de survie entre lots témoins et lots traités.

ETUDE BIOCHIMIQUE

1. Technique de NAHAS (50)

Le dosage de l'oxygène contenu dans le sang a été effectué selon la technique décrite par G. G. NAHAS dans le journal de physiologie en 1955 (50). Ce dosage se fait par les déterminations spectrophotométriques de l'hémoglobine et de l'oxyhémoglobine, en appliquant les lois de BEER-LAMBERT sur l'absorption. Le point isobestique -le point isobestique est la longueur d'onde où le coefficient d'absorption de deux pigments est le même et où les courbes d'absorption se croisent- étant de 505 mμ, les mesures sont faites sur une telle radiation monochromatique, afin de simplifier les équations utilisées pour la détermination quantitative de ces pigments. Le spectrophotomètre utilisé est un Beckman. Les dosages se font sur des échantillons sanguins hémolysés par addition d'une solution de saponine contenant 600 mg/ml, afin d'éliminer les erreurs dues à la diffraction et à la dispersion de la lumière par les hématies. Le volume de saponine nécessaire et suffisant pour provoquer cette hémolyse doit être le 1/100ème du volume de l'échantillon sanguin considéré.

Les mesures se font en anaérobies (et pour cela nous utilisons une cuve spéciale décrite par l'auteur) et dans les sept minutes qui suivent l'hémolyse pour éviter une diminution de la saturation du sang en oxygène.

Après avoir calculé la teneur en hémoglobine totale C de l'échantillon de sang, et le pourcentage de l'oxyhémoglobine, il est aisé d'en déduire le contenu du sang en oxygène, puisque nous savons, d'après HUFNER & ses collaborateurs, qu'un gramme d'hémoglobine contient 0,00335 g de fer et peut transporter 1,34 ml d'oxygène. Il suffit d'utiliser l'équation suivante :

vol. p. 100 $O_2 = (C \times 1,34) \times p. 100 HBO_2$,

où C = concentration d'hémoglobine totale en g par 100 ml

et p. 100 HBO₂ = pourcentage de l'oxyhémoglobine.

Or, C est donné par l'équation : $C = \frac{D}{KL}$

avec D = densité optique à 505 mμ

L = épaisseur de la cuve d'absorption

K = coefficient d'extinction spécifique à 505 mμ = 332.

Les prélèvements sanguins se font dans des seringues de 3 ml, dont l'espace mort est rempli d'héparine.

2. Technique de DOLE, modifiée par TROUT (18)

Les dosages des acides gras non estérifiés se font en prenant pour substance de référence l'acide palmitique. L'extraction des acides gras se fait par solubilisation dans un solvant de composition suivante : heptane, 1 volume ; alcool isopropylique, 4 volumes ; acide sulfurique normal, 0,1 volume. Le titrage se fait en pointe immergée à l'ultra microburette sous courant d'azote bullant directement au sein du milieu à traiter, par de la soude à 0,02 N. L'azote doit au préalable barboter dans deux flacons laveurs : le premier contenant de la soude au 1/4 avec pour indicateur de la P.S.P., le second renfermant de la chaux sodée.

Pour l'extraction des acides gras des échantillons de plasma, une agitation d'une minute est pratiquée en présence du solvant extractif, puis on laisse reposer les émulsions obtenues pendant cinq minutes. La phase supérieure est alors prélevée et mise en solution sulfurique à 0,05 %. Une nouvelle agitation est effectuée, et la phase supérieure est de nouveau prélevée pour le titrage final par colorimétrie à l'aide d'une solution alcoolique de bleu de Nil obtenue par dilution au 1/10 d'une solution mère, hydrique, à 0,02 %.

On trace une courbe d'étalonnage en fonction des concentrations des échantillons étalons d'acide palmitique, et après déduction de la valeur du blanc de celles obtenues pour les étalons et les prélèvements plasmatiques, on lit directement le taux d'acide gras non estérifiés sur la courbe obtenue.

3. Dosages des lactates

Le dosage des lactates se fait par spectrophotométrie. Les échantillons sanguins subissent une défécation à l'acide perchlorique. Celle-ci s'effectue en mélangeant à parties égales, le sang et l'acide perchlorique obtenu à partir de 5 ml d'acide à 70 %, dilués dans 100 ml d'eau. Après une centrifugation de 10 minutes, les différents réactifs (solution tampon obtenue à partir de 0,5 M tampon glycine pH 9 et 0,4 M d'hydrazine dilués dans 75 ml d'eau - liquide surnageant ou acide perchlorique pour le blanc - suspension de lacticodéshydrogénase à 2 mg/ml - suspension de diphosphopyridine nucléotide à 0,027 M dans 5 ml d'eau) sont mis en présence et en circulation à 25°C pendant une heure. On lit ensuite la densité optique sous la longueur d'onde de 340 mμ.

On a $\Delta E = E_{\text{essai}} - E_{\text{blanc}}$, et le produit $\Delta E \times 62,5$ donne la quantité en milligrammes de lactates pour 100 ml de sang.

4. Dosages des pyruvates

Le dosage des pyruvates se fait aussi par spectrophotométrie. On utilise comme réactifs :

- une solution de diphosphopyridine nucléotide réduit à 0,012 M dans un ml d'eau, gardée à 4°C.
- une solution de lacticodéshydrogénase à 0,75 mg par ml.
- une solution d'acide perchlorique à 5 ml d'acide à 70 % dans 100 ml d'eau.

Les échantillons sanguins sont déféqués et subissent une centrifugation pendant 10 minutes. La phase surnageante est mise dans un milieu phosphate dipotassique. Le mélange est rendu homogène, puis placé dans un bain glacé pendant 10 minutes. Après une nouvelle centrifugation, le liquide surnageant est ramené à 25°C, mis en présence de DPNH et de lacticodéshydrogénase, le mélange est agité et, après deux minutes de repos, la lecture est faite à 440 mμ.

Si E_1 est la lecture en présence de DPNH,

et E_2 la lecture après addition de LDH,

la formule $(E_1 - E_2) 9,45$ nous donne la quantité d'acide pyruvique en milligrammes pour 100 ml de sang.

5. Dosage du glucose sanguin

Le dosage du glucose dans le sang est effectué par réaction enzymatique, en utilisant des peroxydases et des glucoses oxydases en milieu phosphate. La réaction est suivie par colorimétrie sous lumière monochromatique de 470 mμ. Les solutions utilisées sont :

- une solution tampon phosphate à 0,1 M, de pH = 7,0, avec 40 g de peroxydases par ml et 250 g de glucose oxydase par ml.
- une solution de 6,6 mg de chlorhydrate d'O dianisidine par ml.
- une solution de 91 g de glucose par ml.

Après avoir préparé les différentes dilutions des réactifs énoncés, les échantillons sanguins sont déféqués à l'acide perchlorique dilué, obtenu à partir de 2,85 ml d'acide à 70 % dans 100 ml d'eau distillée. Ils sont ensuite centrifugés et la phase surnageante est utilisée pour les différents dosages.

Après le mélange des différents réactifs, on laisse les réactions s'équilibrer pendant 35 mn, puis les mesures de densité optique sont effectuées. Une confrontation avec des échantillons standard et un blanc est faite, et le rapport :

$$\frac{E \text{ (échantillon)}}{E \text{ (standard)}} \times 100$$

donne la concentration en mg de glucose pour 100 ml de sang.

6. Dosage du potassium

a. Dans le plasma,

le dosage de l'ion potassium dans le plasma s'effectue au photomètre de flamme. L'appareil est un JOBIN-YVON. La défécation des échantillons se fait à l'acide trichloreacétique à 20 %. Après une centrifugation d'une dizaine de minutes, le surnageant est prélevé, dilué, puis dosé.

b. Dans l'urine,

ici, les échantillons sont directement dilués au 100ème ou au 250ème et utilisés directement pour les lectures.

c. Dans les solutions nutritives pour organes isolés,

les échantillons prélevés sont dilués et utilisés immédiatement pour les lectures.

7. Etude de l'activité des glucose-6-phosphate-déshydrogénases

En présence de glucose-6-phosphate et de nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate, les glucose-6-phosphate-déshydrogénases réduisent le nicotinamide après l'avoir prélevé sur le glucose-6-phosphate. Cette réaction est observée à l'aide d'un spectrophotomètre et enregistrée en continu par un enregistreur automatique. Les glucose-6-phosphate-déshydrogénases sont obtenues soit à partir d'hémolysat d'hématies humaines, soit à partir de levure; dans ce dernier cas, elles sont purifiées industriellement et proviennent des laboratoires EUROBIO.

Après avoir préparé les différents réactifs nécessaires pour cette étude :

- tampon à pH = 7,6 au triethanolamine et tétraacétate d'éthylène diamine,
- solution de nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate à 0,01 M;
- solution de glucose-6-phosphate à 0,031 M.

les mélanges des différents réactifs sont effectués en proportion voulue et les mesures sont faites en continu pour enregistrer les variations de densité optique en lumière de 340 mμ. La pente des courbes obtenues donne la vitesse de réaction. Une pente plus ou moins forte traduit une réaction plus ou moins rapide. Tous ces essais ont été effectués sur un spectrophotomètre et un enregistreur LERES.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES PROPRIETES CARDIAQUES DU

N-METHYL-O-DIACETYL-DIHYDROPARAVALLARINOL

Après avoir décrit, dans la première partie, les différentes techniques utilisées pour l'étude du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol dans le domaine cardiovasculaire, sur diverses espèces animales, nous allons exposer les effets enregistrés lors des essais pratiqués sur les organes isolés, puis sur des animaux entiers.

C'est à partir de ces résultats que nous essaierons d'élaborer une hypothèse sur le mécanisme d'action de la substance et nous tâcherons de la vérifier ensuite expérimentalement.

ETUDE SUR LES ORGANES ISOLES

1. Action sur l'oreillette isolée de lapin

L'action inotrope du M.O.D..D a été recherchée sur l'oreillette isolée de lapin, préparée suivant la technique de TREVAN (69).

Sur de telles préparations, le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol ne provoque aucune modification des contractions auriculaires pour des concentrations finales de $5 \cdot 10^{-7}$ à $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml. Au-delà, on observe une diminution de l'amplitude et du rythme des contractions, témoignant ainsi d'effets inotropes et chronotropes négatifs. Toutefois, étant donné l'importance des doses et l'effet durable et partiellement irréversible, cette action doit être attribuée à la toxicité de la drogue, pour les quantités utilisées.

2. Etude sur le coeur isolé de lapin

Les propriétés du M.O.D.D. sur le territoire vasculaire coronaire ont été recherchées à l'aide de la technique de LANGENDORFF (39) sur le coeur isolé de lapin. En outre, par cette méthode d'études, nous avons pu enregistrer les effets inotropes et chronotropes de la substance. Le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol a été étudié aux concentrations de $2,5 \times 10^{-7}$ à $2,5 \times 10^{-5}$ g/ml.

Aux faibles concentrations (de $2,5 \times 10^{-7}$ à 10^{-6}), on observe très peu d'effet sur l'amplitude des contractions cardiaques. Un effet inotrope négatif très fugace et parfois visible au début de la perfusion, mais il s'estompe rapidement. Simultanément, une augmentation du débit coronarien s'installe, de façon assez progressive, puis en plateau. Au rinçage de la préparation, le flot coronarien revient au niveau initial.

Aux concentrations moyennes ($2,5 \times 10^{-6}$ à 10^{-5}), ces effets sont plus marqués. L'action inotrope négative est plus prononcée et persiste pendant la perfusion de la préparation avec la solution considérée ; au rinçage, cet effet s'atténue progressivement et l'amplitude des contractions redevient égale aux contractions initiales. Le débit coronarien augmente dès le début de la perfusion, de façon plus brutale, pour atteindre un plateau qui persistera pendant toute la perfusion. Au rinçage, le retour au débit initial se fait progressivement. Parfois, à ces concentrations, lorsque les préparations présentent un rythme irrégulier, on observe une régularisation qui persiste plusieurs minutes après le lavage de l'organe isolé.

Aux concentrations plus élevées (10^{-5} à $2,5 \times 10^{-5}$), l'effet inotrope négatif est assez important, tandis que la dilatation coronaire est à son maximum. En outre, le rythme des contractions cardiaques est ralenti, mais tout revient à l'état initial après quelques minutes de lavage. Le tableau suivant résume les pourcentages d'augmentation du débit coronarien obtenus sur une quarantaine de préparations.

Tracé n° 1

Concentrations	$2,5 \times 10^{-7}$	5×10^{-7}	10^{-6}	$2,5 \times 10^{-6}$	5×10^{-6}	10^{-5}	$2,5 \times 10^{-5}$
Nombre de préparations	3	18	40	41	39	27	5
Moyenne du % de la coronodilatation	+ 27	+ 32	+ 39	+ 62	+ 70	+ 60	+ 83

3. Action sur le coeur isolé soumis à la posthypophyse

Etant donné l'effet important enregistré sur le débit coronarien (certaines préparations voyant leur débit subir une augmentation de 160 %, lors d'une perfusion à 5×10^{-6} g/ml), nous avons tenté de lever le spasme coronarien provoqué par une perfusion d'extraits de posthypophyse, sur une préparation de coeur isolé. En effet, dans l'angine de poitrine, la crise angoreuse ne serait-elle pas due à l'hypoxie provoquée par des spasmes coronariens ? Bien que l'origine de ceux-ci nous soit à peu près inconnue, nous savons les reproduire par l'intermédiaire de contracturants comme les extraits posthypophysaires ou le chlorure de baryum, par exemple. Il est donc intéressant de voir si le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol peut combattre ces substances et lever l'hypoxie qui en est la conséquence. Une telle étude nous paraît donc indispensable.

Pour obtenir une vasoconstriction notable, mais réversible, nous avons utilisé la posthypophyse à raison de trente unités internationales (dosée en unité ocytocique) par litre. Les résultats rapportés dans le tableau n° 1 ont alors été enregistrés (Voir tableau n° 1).

Nous voyons donc que, pour les concentrations croissantes de N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, on arrive non seulement à diminuer la vasoconstriction provoquée par l'extrait posthypophysaire, mais en outre à augmenter le débit coronaire par rapport au débit initial, c'est-à-dire de stabilisation. (Voir tracé n° 2).

4. Action sur le coeur isolé soumis au chlorure de baryum

En utilisant la même technique que précédemment, nous avons voulu faire varier l'agent contracturant ; pour cela, nous avons utilisé le chlorure de baryum. Après avoir recherché une concentration qui provoque une diminution du débit coronaire sur une préparation de LANGENDORFF suffisamment marquée mais réversible, nous avons essayé de l'antagoniser par une perfusion de N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol. Le protocole d'essai étant le même que pour l'extrait posthypophysaire, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau n° 2, la concentration en agent contracturant étant de $5 \cdot 10^{-4}$ g/l. (Voir tableau n° 2).

D'après ces résultats, nous remarquons que le produit provoque, dès la concentration de $2,5 \times 10^{-6}$ g/ml, non seulement l'inhibition de la vasoconstriction due au chlorure de baryum, mais en outre, une vasodilatation déjà importante.

Or, comme le chlorure de baryum et les extraits posthypophysaires agissent directement sur la fibre lisse artérielle, nous pouvons déduire que le produit agit, au moins partiellement, par une composante directe sur les vaisseaux coronaires (Voir tracé n° 3).

5. Action sur l'aorte isolée de lapin

L'action du M.O.D.D. sur la musculature lisse artérielle a été recherchée à l'aide de la technique de SETNIKAR (59).

Par cette méthode d'étude, aucune action ne fut notée, aux concentrations finales de 10^{-5} à $2,5 \times 10^{-4}$, vis-à-vis de l'adrénaline. En action directe, le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol ne semble pas provoquer de variations du tonus.

6. Action sur les coronaires isolées de chien

Nous savons qu'au cours des multiples interprétations des transmissions des influx nerveux, que la théorie de LERICHE s'est trouvée infirmée par les réponses des divers territoires vasculaires, lors d'une excitation par un médiateur chimique, l'adrénaline par exemple. Dans certains territoires, on voit se développer une vasoconstriction, tandis que dans d'autres, c'est au contraire une vasodilatation qui apparaît. Il nous a donc paru intéressant de confronter les résultats obtenus sur le lambeau aortique aux réactions qui peut engendrer le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol sur des coronaires isolées.

Or, jusqu'à ce jour, il ne nous semble pas que de telles études aient été effectuées sur des vaisseaux coronaires prélevés sur le chien ; aussi en nous basant sur les travaux récents de MOTOOMI NAKAMURA (51), qui mettent en évidence les spécificités métaboliques existant dans les tissus aortique et coronarien prélevés chez le boeuf, nous avons pensé qu'il serait très intéressant de vérifier, chez le chien, si possible, les résultats obtenus avec les catécholamines, par ANTONCECCHI (1), sur des coronaires de boeuf.

Pour cela, nous avons utilisé la méthode de SEINIKAR employée pour l'étude de la musculature lisse aortique. Un lambeau coronaire a été prélevé sur la branche descendante interventriculaire antérieure, aussi près que possible de son origine. Après l'avoir isolé du tissu graisseux qui l'entoure un fragment de 1,5 cm à 2 cm est découpé en spirale, puis monté dans un bac à organe isolé, baignant dans le liquide de LOUBATIERES, maintenu à $37^{\circ}\text{C} \pm 1$, oxygéné.

La préparation est reliée à un myographe isotonique.

Après stabilisation de la préparation, une solution de N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol est introduite dans le bac ; au bout de quelques secondes de latence, la tonicité de la préparation se relâche. Le produit agit donc bien sur la musculature coronaire et provoque une diminution de son tonus, tout comme l'adrénaline qui, à la concentration finale de 2×10^{-5} , provoque une action tonotrope négative. Ceci confirme bien les résultats rapportés par ANTONECCHI qui, sur les coronaires de boeuf, a observé un relâchement de la tonicité lors de l'adjonction, au bain de la préparation, de solutions d'adrénaline ou de noradrénaline. (Voir tracé n° 4).

Ces résultats ont été obtenus sur des vaisseaux de petit calibre. Sur les gros troncs coronaires, alors que l'adrénaline provoque une augmentation de tonus (nous avons retrouvé, ici, les résultats de ZUBERBUHLER et BOHR, 78), le M.O.D.D. engendre toujours un relâchement des fibres.

7. Action sur la consommation d'oxygène par le myocarde

Le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol faisant preuve jusque là, d'une activité à orientation cardiaque, il nous a paru normale de poursuivre nos investigations en recherchant si ces diverses modifications enregistrées étaient dues à une altération du métabolisme respiratoire du myocarde. Pour cela, nous avons étudié la consommation d'oxygène du myocarde sous l'effet du M.O.D.D., au Warburg.

On voit, d'après le tableau n° 3, qu'aux doses :

- inférieures à 3.10^{-5} , le produit modifie peu le métabolisme cardiaque,
- égales à 3.10^{-5} , une légère augmentation du métabolisme est enregistrée. Celle-ci est statistiquement significative dès la cinquantième minute.

- pour 1.10^{-4} , cette augmentation de la consommation d'oxygène est plus importante et significative dès la vingtième minute,

- pour les doses supérieures (3.10^{-4} et 1.10^{-3}), après une faible augmentation du métabolisme, une forte diminution est enregistrée et toutes ces variations sont significatives.

Or, pour les essais effectués jusqu' alors, nous pouvons remarquer que les doses utilisées et efficaces, sont inférieures à 3×10^{-5} g/ml. Ce n'est donc pas par altération du métabolisme que le produit agit.

ETUDE "IN VIVO"

1. Action tensionnelle

Etant donné l'activité du produit sur les organes isolés, il nous a paru intéressant de poursuivre son étude. En effet, après avoir obtenu un effet coronarodilatateur prononcé, une action inhibitrice vis-à-vis des extraits posthypophysaires et du chlorure de baryum, il était logique de poursuivre cette investigation dans le domaine vasculaire systémique et, pour cela, nous avons enregistré l'effet tensionnel sur deux espèces animales : le lapin et le chien.

a. Action tensionnelle chez le lapin

d'après les divers enregistrements obtenus, nous pouvons noter que le produit provoque une hypotension très fugace, à l'instant de l'injection intra-veineuse. Mais cette chute, dont l'importance est proportionnelle aux doses, est très fugace et ne dure, pour les fortes quantités injectées, qu'une minute. Ensuite, l'effet tensionnel est nul. Les résultats sont résumés dans le tableau n° 4. (Voir tableau n° 4).

b. Action tensionnelle et électrocardiographique chez le chien

sur cette espèce, le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol a été étudié suivant deux modes d'administration :

α) en injection intra-veineuse, les observations ont porté sur une durée d'une heure. Pour des doses inférieures à 1 mg/Kg, aucune variation significative n'est notée. Pour des doses égales ou supérieures à 1 mg/Kg, on remarque une chute brutale au moment de l'injection, chute dont l'intensité est

proportionnelle à la quantité injectée (les injections étant pratiquées rapidement), mais dont la durée est très brève. En effet, pour les plus fortes doses utilisées, ces hypotensions s'estompent en quelques minutes. Le niveau tensionnel reprend alors sa valeur initiale, ou même, atteint des valeurs légèrement supérieures, mais on ne peut parler, à ce stade, d'hypertension.

β) en administration gastrique, le temps d'observation a été de deux heures. Par cette voie, il faut administrer de fortes doses pour pouvoir enregistrer un effet bien faible sur la tension artérielle. Celui-ci se manifeste d'ailleurs après une heure de latence.

Tous ces résultats sont résumés dans le tableau n° 5.

(Voir tableau n° 5).

D'autre part, lors de ces essais, des enregistrements électrocardiographiques ont été pratiqués. Lorsque l'administration de la drogue est faite par voie intra-veineuse, on observe, pendant la chute tensionnelle concomitante à l'injection, une légère tachycardie qui semble être réflexe, puis une bradycardie s'installe. Celle-ci est durable et se traduit surtout par un allongement de ST. Une augmentation de voltage de l'onde T est visible pour les plus fortes injections pratiquées.

Lorsque la voie d'administration utilisée est la voie digestive, il ne semble pas y avoir de modification du tracé électrocardiographique, quelle que soit la quantité de substance absorbée, mais le rythme semble augmenté pour une dose de 20 mg/Kg.

2. Etude de la vasomotricité périphérique.

a. Par la technique de BINET-BURNSTEIN (3)

dès la dose de 0,25 mg/Kg, injectée intra-artériellement (en amont de la pompe à perfusion), on enregistre une hypotension dans le train postérieur, traduisant ainsi une vasodilatation dans les territoires musculaires. Cette action est assez fugace et dépend, au point de vue durée, de la vitesse de perfusion.

La vasodilatation est maximum pour des doses de 0,5 et 1 mg/Kg. Son effet est alors un peu plus prolongé. Si on augmente les doses (2,5 et 5 mg/Kg), l'amplitude de cette vasodilatation varie peu, mais sa durée est alors proportionnelle aux doses. (Voir tracé n° 5).

Pour ces différentes injections, la pression systémique ne varie pas de façon significative.

Le tableau n° 6 résume ces différentes actions (Voir tableau n° 6).

b. Par la technique FINET-BURNSTEIN modifiée

par cette technique, en intercalant sur le trajet aortique la pompe à perfusion, on supprime les pulsations cardiaques, essentiellement variables, pour en imposer d'autres, plus lentes et stables. Etant donné la sensibilité vasculaire due à la présence de multiples récepteurs disséminés sur tous les gros vaisseaux, il est probable que l'on élimine ainsi certaines réactions physiologiques. Pour éviter cet inconvénient, nous avons alors disposé, sur le trajet aortique abdominal juxta et infra-rénal, un rotamètre de SHIPPLEY et WILSON.

Ainsi, le train postérieur est toujours perfusé selon les caractéristiques physiologiques de l'animal, et les variations de la tonicité vasculaire périphérique nous sont données en comparant simultanément le tracé tensionnel et le débit aortique, car, ici, le débit aortique varie sous l'influence de deux facteurs :

- la pression de perfusion (donc la pression artérielle de l'animal),

- la vasomotricité périphérique, c'est-à-dire la résistance vasculaire du train postérieur opposée à l'écoulement du sang expulsé par l'aorte abdominale.

Par cette technique, on voit que, dès l'injection intra-artériel le pratiquée en aval du rotamètre (injection faite sous un volume le plus restreint possible), on obtient un relâchement important de la tonicité vasculaire mais que celle-ci s'estompe aussi très rapidement. En augmentant la quantité administrée, on allonge surtout la durée d'action, bien que celle-ci soit modeste, sans varier sensiblement l'intensité de l'action. Dans le tableau n° 7, nous résumons les résultats obtenus. (Voir tableau n° 7).

Mais, pour ces essais, nous l'avons déjà dit, les injections sont pratiquées dans le circuit artériel. Or, nous savons, et cela a été confirmé par FAUCON (19), que beaucoup de substances sont très actives sur la vasomotricité périphérique par administration intraartérielle, mais que bien peu le demeurent lorsqu'elles sont injectées par voie veineuse. ("L'amélioration circulatoire provoquée dans le territoire vasculaire des membres par l'injection

intra-artérielle dure ce que dure l'injection elle-même"). Il était donc intéressant de confronter les résultats obtenus ci-dessus aux effets enregistrés à la suite d'une administration intraveineuse. Les faits généraux ont alors été confirmés : le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol est sensiblement inactif aux faibles doses (inférieures à 1 mg/Kg). Aux doses supérieures, une hypotension apparaît, entraînant alors une diminution du débit artériel. L'action hypotensive est donc d'origine cardiaque.

3. Action sur le débit coronaire in situ

Par la technique de LANGENDORFF (39), nous avons étudié l'action de la substance sur le débit coronaire d'un coeur isolé de lapin. Nous avons voulu enregistrer les variations du débit coronaire d'un coeur intact, encore soumis aux multiples régulations physiologiques tant nerveuses qu'humorales, et pour cela, nous avons pratiqué le cathétérisme du sinus veineux coronaire sur quelques chiens. La méthode utilisée est celle de BOURILLET et DUTEIL (7).

Par une telle technique, l'étude du débit coronarien, comme résultante des diverses actions d'un produit, tant directes que nerveuses ou humorale, peut être entreprise de façon systématique. C'est dans cet état d'esprit que le M.O.D.D. fut essayé sur quelques préparations et les résultats obtenus (tableau n° 8), en utilisant les voies d'administration suivantes : intraveineuse, per orale, intraduodénale. (Graphique n° 6).

Nous voyons d'après ce tableau que, quel que soit le mode d'administration, ce n'est qu'après une latence d'une trentaine de minutes que le produit manifeste son activité coronarodilatatrice. En outre, il semble que l'administration intra-gastrique, c'est-à-dire par tubage, présente une activité plus importante, aussi bien du point de vue variation instantanée que durée d'action. Ces essais sont en outre intéressants en ce sens que, quel que soit le pH du milieu considéré (neutre, acide ou alcalin), le produit provoque toujours une coronarodilatation marquée. D'autre part, sur le tableau ci-dessus, on peut remarquer que l'action la plus ample et la plus prolongée est obtenue, pour la voie d'administration intraveineuse, pour la plus faible concentration utilisée, soit 250 mcg/Kg. Ceci peut s'expliquer aisément car, à cette dose, le M.O.D.D. n'a aucun effet significatif sur la pression artérielle (il y a même une légère tendance vers une élévation de la pression moyenne), tandis que, pour les doses supérieures, une hypotension modeste est enregistrée, venant contrecarrer l'effet direct exercé sur les vaisseaux coronaires.

4. Action sur la force contractile du myocarde -----

En recherchant l'effet tensionnel du M.O.D.D. sur diverses espèces animales, et l'action coronarodilatatrice "in situ", nous avons noté, pour certaines doses, une faible hypotension. Certes, lors d'une injection intra-artérielle, nous avons vu, vis-à-vis de la motricité périphérique, une diminution marquée de la résistance périphérique. Serait-ce le seul facteur hypotenseur en cause ? Non, puisque cet effet n'est plus observé lors d'injections intraveineuses. In vitro, nous avons noté sur la préparation de LANGENDORFF, qu'une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques survenait lorsque certaines concentrations étaient utilisées. Y aurait-il donc un facteur cardiaque ?

En reprenant l'étude de ce facteur in vivo, nous avons, chez le chien, utilisé la pince cardiométrique de LOUBATIERES (43).

Sur de telles préparations, le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol fut étudié en injections intraveineuses. Aux doses de 0,5 et 1 mg/Kg, on observe une très faible augmentation de la pression carotidienne et de la force contractile. Ces augmentations sont parallèles et de l'ordre de 10 %.

Pour des doses égales ou supérieures à 2,5 mg/Kg, une hypotension et une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques sont alors enregistrées ; là encore, ces modifications sont progressives et parallèles, mais de moyenne importance. Il semble donc que l'hypotension, quoique modeste, qui est enregistrée lors de l'injection intraveineuse de doses supérieures à 1 mg/Kg soit principalement due à une diminution de l'amplitude et de la force des contractions cardiaques (Voir tracé n° 7).

Le facteur périphérique est de moindre importance, et il n'est valable que lors d'une injection intra-artérielle. Ceci a d'ailleurs été visualisé lors de l'étude de la vasomotricité périphérique, lorsque le M.O.D.D. est injecté par voie intraveineuse, la vasodilatation périphérique n'est enregistrée que pour de fortes concentrations.

5. Toxicité cardiaque : étude électrocardiographique chez le cobaye. -----

Etant donné les diverses actions enregistrées sur les essais effectués jusqu'à présent, il nous a paru intéressant de voir l'effet toxique de la substance sur le myocarde. Pour cela, une technique in vivo paraissait

désignée : celle de KNAFFL-LENZ (34), reprise par HAZARD (29).

Nous avons essayé de perfuser une solution de M.O.D.D. à la concentration de 10^{-3} g/ml. Les seules modifications observées sont une augmentation du voltage de l'onde T et, finalement, une bradycardie. Il n'y a pas de signe de toxicité cardiaque.

La concentration de 5.10^{-3} g/ml fut donc essayée. La mort des animaux survient dans ce cas au bout de 11 à 12 minutes d'infusion. Les modifications généralement rencontrées sont une bradycardie, un allongement de ST, une augmentation de voltage de l'onde T, parfois un bloc de branche accompagné d'une dissociation auriculo-ventriculaire, signes souvent rencontrés lors d'une intoxication digitalique. Mais ici, les extrasystoles n'apparaissent que rarement.

6. Action antifibrillante

En outre, pour clore ces investigations dans le domaine cardiaque, du fait que le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol manifeste sur plusieurs préparations une activité chronotrope négative, il était normal de voir si ce produit possède quelques propriétés antifibrillantes. En effet, la plupart des substances antiarythmiques diminuent la vitesse de conduction des influx intra-myocardiques, engendrant ainsi une bradycardie salutaire. Le M.O.D.D., étant bradycardisant, serait-il aussi antiarythmique ? Pour étudier ces propriétés, nous avons utilisé deux techniques :

- la technique de DAWES (15) sur l'oreillette entraînée électriquement,
- la technique de MALINOW (48), sur le rat anesthésié au Nembutal, avec comme agent fibrillant, le chlorure de calcium

RESULTATS

a. Action vis-à-vis de l'oreillette excitée électriquement
 en exprimant l'activité du produit en %, par rapport à la fréquence minimum initiale provoquant l'échappement de la préparation, nous obtenons une action marquée pour une concentration finale de 1×10^{-6} g/ml. On observe alors une diminution de la fréquence des stimuli par augmentation de la période réfractaire effective. (Voir tableau n° 9).

b. Action vis-à-vis du chlorure de calcium

à l'aide de la technique de MALINOW (48), nous avons obtenu les résultats rapportés dans le tableau n° 10. A 30 mg/Kg, en injection intraveineuse, on observe une protection totale vis-à-vis du flutter, 80 % de protection vis-à-vis des fibrillations et 50 % de protection vis-à-vis de l'effet léthal du calcium.

c. Conclusion

ainsi, l'étude de l'activité antiarythmique par ces deux techniques nous a permis de mettre en évidence de faibles propriétés cardio-rythmiques du produit à tropisme aussi bien auriculaire -vis-à-vis de l'oreillette entraînée- que ventriculaire -vis-à-vis de l'intoxication au chlorure de calcium.

On sait, en effet, que cette dernière préparation met en lumière l'activité d'une drogue ~~vis~~-à-vis des troubles ventriculaires, car le myocarde auriculaire et ventriculaire étant différent au point de vue constitutionnélectrolytique, le calcium agit de façon préférentielle sur les ventricules.

Or, nous savons aussi, depuis les travaux de MARTIN, WINBURY (74), que les substances antifibrillantes agissent préférentiellement soit vis-à-vis des troubles auriculaires, soit vis-à-vis des troubles ventriculaires. D'autre part, nous voyons, d'après les résultats obtenus ci-dessus, que le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol possède une faible activité sur tous les troubles cardiaques, quelle que soit leur localisation. Il est donc fort probable que le M.O.D.D. agisse sur le métabolisme cardiaque, mais de façon générale, permettant une meilleure repolarisation fibrillaire (puisque les tracés électrocardiographiques montrent une augmentation du voltage de l'onde T) et, par là même, provoque une bradycardie qui inhibe partiellement les troubles du rythme cardiaque. Ce sont là, évidemment, quelques suggestions qui orienteront notre étude du mécanisme d'action du produit, mais avant, il est souhaitable de faire un rapide rappel des quelques notions métaboliques générales, et myocardiques en particulier, de regrouper toutes les connaissances déjà acquises sur le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol et d'élaborer une hypothèse de son mécanisme d'action. Nous essaieront ensuite de vérifier cette hypothèse.

TROISIEME PARTIE

ESSAI D'INTERPRETATION DES EFFETS DU M.O.D.D.

ET HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION

LE SOMMAIRE DES RESULTATS OBTENUS et DES DONNEES RECENTES sur LE METABOLISME

CARDIAQUE

Des divers résultats obtenus au cours de l'étude du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol et exposés dans la partie précédente, nous pouvons noter principalement :

- un effet inotrope négatif sur l'oreillette isolée et sur le coeur in vitro et in vivo,
- un relâchement du tonus musculaire des artères coronaires isolées de chien,
- une action coronarodilatatrice importante sur les préparations isolées et in vivo,
- un effet antagoniste, sur le débit coronaire du coeur isolé, vis-à-vis des contracturants, tels que le chlorure de baryum et la pitressine,
- une hypotension de faible intensité, pour des doses importantes, accompagnée d'une légère bradycardie,
- une diminution de la force contractile du myocarde,
- une augmentation légère, mais nette, de la consommation d'oxygène, in vitro, pour des concentrations élevées,
- une action antifibrillante modérée, mais observée par deux techniques différentes.

On peut donc se demander par quel mécanisme notre substance provoque ces divers effets.

La consommation d'oxygène étant le facteur principal qui régit le débit sanguin coronaire, il serait normal d'attribuer la coronarodilatation observée à l'augmentation du métabolisme oxydatif cardiaque enregistrée. Or, ces deux effets ne sont pas concomitants. La coronarodilatation a été enregistrée sur le coeur isolé pour des doses inférieures à 1×10^{-5} , tandis que l'augmentation de la consommation d'oxygène enregistrée sur des coupes de tissu myocardique ne se manifeste qu'aux concentrations dix fois plus fortes. Il semble donc qu'une action hypoxique possible du produit soit à éliminer.

D'autre part, nous savons que le coeur, soumis à l'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, voit son travail diminuer, tout en maintenant son niveau tensionnel artériel stable (pour des doses inférieures ou égales à 1 mg/Kg, I.V.).

Or, SARNOFF (57), en 1952, a montré, en travaillant sur des chiens anesthésiés et thoracotomisés, que l'on peut obtenir des variations du travail systolique avec la même pression de remplissage et le même volume diastolique, donc avec la même longueur de la fibre, en modifiant le liquide de perfusion coronaire. On entrevoit donc le rôle de l'environnement cellulaire dans l'adaptation du coeur, et surtout l'intervention de son métabolisme.

N'y aurait-il donc pas, sous l'influence du produit, une modification du métabolisme cardiaque, qui, sans être complète, orientait tout de même celui-ci vers l'utilisation préférentielle de telle ou telle voie ? On sait en effet que le myocarde, qui est un muscle en perpétuelle activité, possède un appareil mitochondrial très riche qui justifie l'activité particulière de ses processus métaboliques. L'étude de ceux-ci, réalisée par l'école américaine de BING, a pu se faire par la pratique du cathétérisme du sinus veineux coronaire, qui a permis d'évaluer l'irrigation du myocarde et de découvrir la qualité de son métabolisme.

En poursuivant l'étude systématique de ce problème, BING et son école (4) ont pu mettre en évidence que, si le coeur normal utilise volontiers les glucosides, il s'accommode néanmoins parfaitement des produits de dégradation des graisses. Seul le catabolisme des protides ne semble jouer qu'un faible rôle dans l'élaboration de l'énergie myocardique. En effet, la plus grande part du métabolisme oxydatif du myocarde provient des lipides (67 % environ), alors que les glucosides, sous forme de lactates et pyruvates, n'en constituent que les 33% restants.

Or, l'utilisation de ces métabolites semble obéir à certaines règles. Leur extraction sanguine est surtout fonction de l'offre artérielle. L'utilisation de ces substrats est sous la dépendance d'un seuil, qui serait élevé pour le glucose, mais variable (car sous la dépendance de la sécrétion insulinique) et pratiquement nul pour les pyruvates et surtout les lactates (MAC GINTY, BRAUN-MENENDEZ, CHUTE et GREGORY, 48).

Mais, en dehors des périodes digestives, BING montra en 1954, que la lypolyse, qui est essentiellement un processus aérobie, constitue alors la source énergétique préférentielle et assure les 2/3 de ses besoins. En 1956, GORDONS et CHERKES (24) et DOLE (16), démontrèrent que la fraction lipidique utilisée concerne principalement les acides gras non estérifiés. Or, pour BALLARD (2), et BING, l'extraction des acides gras libres ne représente qu'une faible partie des acides gras totaux utilisés (42 % acides non estérifiés, contre 58 % des acides estérifiés), et pour ROTHLIN (55), la nature des acides gras intervient.

D'autre part, pour un coeur pathologique, les modifications du métabolisme cardiaque peuvent se manifester à différents niveaux : production, utilisation et libération d'énergie. Ainsi, une perturbation de la production d'énergie entraîne une extraction anormale en glucose, lactate, pyruvate ou acide gras. Mais une extraction normale en substrats n'est pas incompatible avec une perturbation de l'utilisation de cette énergie. Une hypoxie, une ischémie ou une anoxie myocardique se traduisent par un trouble métabolique uniforme dont l'intensité seule varie : l'intervention de la glycolyse entraîne une réduction de l'extraction en lactates jusqu'à ce que le taux veineux coronarien soit supérieur au taux artériel. BING montra que ces faits surviennent lors des chocs hémorragiques, des tachycardies ventriculaires, des occlusions coronariennes. On assiste alors à la disparition du glycogène et à une production accrue en glucose-6-phosphate myocardique. Mais, en dehors de ces divers états pathologiques, si nous considérons le cas d'hypertension de coeur valvulaire ou artérioscléreux, nous voyons avec OLSON (52), BLAIN et coll., (5), et DANFORTH (13), que l'extraction myocardique des divers substrats est alors normale. Il est donc important de bien différencier les troubles cardiaques résultant d'une hypoxie et qui entraînent des modifications métaboliques immédiates, des lésions cardiaques où le coeur conserve son métabolisme normal, jusqu'à l'apparition d'une insuffisance myocardique qui engendre alors un état hypoxique.

Nous venons de voir de façon succincte quelques notions récentes acquises sur le fonctionnement cardiaque et sur son métabolisme.

Nous devons retenir de cela, que le métabolisme cardiaque qui est avant tout oxydatif suggère évidemment l'intolérance à l'hypoxie prolongée. Les réserves élaborées régulièrement à partir des glucides, mais aussi et encore à partir des lipides, ne sont pas utilisées en période d'activité normale. La glycogénolyse anaérobie semble bien n'être qu'une voie de secours, afin de combattre une hypoxie importante.

Or, certains auteurs pensent que, si la voie oxydative du glucose assure la mise en charge potassique de fond de la cellule, son fonctionnement provoque la repolarisation ou une surpolarisation, et dans ce dernier cas, une diminution du tonus musculaire en général. Mais cette corrélation n'est pas encore démontrée de façon rigoureuse, et n'est pas admise par tous.

Toutefois, on sait que le tonus des fibres musculaires striées, lisses ou cardiaques dépend de l'association ou de la dissociation de l'actine et de la myosine, et que le tonus s'élève avec la diminution du rapport K_i/K_e et s'abaisse dans le cas contraire. Sur les fibres du système cardiovasculaire, l'effet produit sera une hypotension. Ainsi, avec l'insuline et le glucose à fortes doses, qui oxydent le nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate réduit et engagent le glucose-6-phosphate dans la voie des pentoses, obtient-on hypotension, relaxation vasculaire et vasoplégie. En outre, insuline et glucose sont des lipidogénétiques, des hypokaliémisants et des hypothermisants. On doit aussi, selon les données sur le métabolisme spécifique des tissus, retrouver, chez ces substances oxydantes, une action hypnogène. Or, les neuroplégiques, tels que la Chlorpromazine, confirment toutes les propriétés liées à la stimulation de la voie oxydative directe, stimulation confirmée par GILLETTE et KAM en 1962. Mais il existe, certes, des différences d'action entre ces divers agents thérapeutiques, qui se conçoivent par l'existence d'activités secondaires portant surtout sur la chaîne des transporteurs.

Ce sont là quelques considérations générales qui, par analogie, nous font penser que le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol pourrait agir en favorisant l'utilisation de la voie oxydative directe (Schéma n° 3).

On peut alors expliquer la faible augmentation de la consommation d'oxygène par le tissu myocardique, alors que le travail cardiaque est diminué et que le débit coronaire est fortement accru. En effet, par une utilisation préférentielle de la voie oxydative directe, ou par son emploi plus grand dans le métabolisme tissulaire, on assisterait à une augmentation du rapport K_i/K_e . Or, nous savons que cette variation du potassium intra-cellulaire provoque la repolarisation des fibres musculaires, donc leur relâchement. Cela doit se traduire sur le myocarde par un effet inotrope négatif, plus visible sur l'oreillette, car on sait sa plus grande richesse en cet ion, que celle du tissu ventriculaire lui-même (DANIELSON, 14). D'autre part, le métabolisme total tissulaire voit sa partie aérobie augmenter au détriment de la portion anaérobie ; cela se traduit donc par une augmentation de la consommation d'oxygène enregistrée par des mesures in vitro, faites au Warburg.

Quant à l'action sur les vaisseaux, on doit s'attendre, si le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol oriente le métabolisme vers la voie des pentoses, à observer une vasodilatation. Or, on enregistre bien sur le coeur une coronarodilatation, in vitro et in vivo, et sur le train postérieur une diminution de la vasomotricité, mais comment expliquer les différences d'action obtenues sur les préparations isolées aortiques et coronaires ?

Il est vrai que la portion aortique choisie (intra-thoracique) est musculo-élastique, tandis que les coronaires sont principalement musculaires. Mais nous pensons que l'explication nous est fournie par les renseignements apportés par MOT OMI NAKAMURA (51) qui, en 1965, montra que les coronaires de bovins renferment deux fois plus d'adénosine triphosphate, d'acide ribonucléique et que leur consommation d'oxygène est double, par unité de poids, de celle de l'aorte. Cela semble traduire une utilisation préférentielle de la voie oxydative directe par les vaisseaux coronaires, et non par l'aorte. Or, le M.O.D.D. agissant déjà dans ce sens, le point d'impact du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol serait principalement coronarien et provoquerait donc une coronaro-dilatation. En augmentant les doses, l'action se porterait ensuite sur le myocarde lui-même, et sur les territoires périphériques, engendrant ainsi l'action inotrope négative, la vasodilatation périphérique, et l'hypotension systémique signalées sur les divers animaux.

ESSAI D'INTERPRETATION IONIQUE

D'autre part, l'effet antifibrillant observé par les techniques de DAWES et MALINOW, peut aussi s'expliquer par un mécanisme métabolique. En effet, ZEKERES (77), en 1966, a montré que la diminution de la vitesse de conduction intramusculaire est due, pour une part, à une modification de la perméabilité membranaire cellulaire, facilitant l'extrusion du sodium. Or, si le métabolisme aérobie glucidique, par la voie des pentoses, augmente le rapport K_i/K_e , il y a donc expulsion du sodium intra-cellulaire, et par là-même, action antifibrillante.

Mais nous avons dit qu'aucune démonstration rigoureuse n'a confirmé la corrélation possible entre l'activité de la voie des pentoses et le métabolisme intra-cellulaire du potassium.

Pourtant, plusieurs auteurs ont montré qu'il existe une certaine simultanéité entre diverses réactions métaboliques. On peut ainsi, d'après leurs travaux, accorder une certaine influence au cycle des pentoses vis-à-vis des transports ioniques potassiques.

En effet, pour R.E. COOKE et W.E. SEGAR (9), le métabolisme cellulaire aboutit à la libération constante d'ions H^+ échangés par le cellule avec des ions K^+ pris dans le milieu extra-cellulaire. La cellule maintient ainsi sa charge ionique et s'oppose au nivellement thermodynamique qui tend à égaliser les concentrations ioniques par diffusion des ions Na^+ et H^+ extra-cellulaires vers l'intérieur de la cellule et des ions K^+ intra-cellulaires vers les espaces extra-cellulaires. Ceci est confirmé par CONWAY et coll., (10, 11 et 12), pour qui l'excrétion du Na^+ hors de la cellule et la rentrée du K^+ dans la cellule sont liées au métabolisme et, plus particulièrement, au potentiel redox intra-cellulaire. Or, le fonctionnement de la voie des pentoses met en réserve sur le nicotinamide les molécules d'hydrogène du glucose-6-phosphate. Cette réduction, tout en abaissant le potentiel d'oxydo-réduction du protoplasme cellulaire, favorise l'intrusion des ions potassiques et joue un rôle indispensable pour certaines réactions (ZAKREWSKI, 76 ; GUEST, HELLEINDER, 26 ; WAKIL, 71 ; HATEFI, 28, de ROBICHON-SZUMAJSTER, 54 ; SONKA, 62, SBARRA, 58 ; GARREN, 21 ; MAGEE et coll., 47 ; BOOTE et coll., 6 ; WALAAS et WALAAS, 72.

D'autre part, si nous prenons les travaux de WENNER (73), les barbituriques, dont la toxicité est liée au blocage des chaînes des transporteurs, et par conséquent à celui du cycle tricarboxylique, obligent le glucose-6-phosphate à s'orienter vers la voie oxydative directe et sont hypokaliémisants.

Or, d'après KOPERA et ARMITAGE (32), cette hypokaliémie s'effectue sans élévation de la kaliurie, mais est due à une augmentation de la teneur cellulaire en potassium qui provoque une diminution du tonus musculaire strié et lisse.

En outre, nous savons que la voie oxydative directe est la voie des synthèses des acides ribonucléiques. Or, en 1958, STOLKOWSKI et coll., (63) montrent que la ribonucléase, agissant sur les cellules vivantes, les appauvrit en potassium. Les modalités de cette action suggèrent, pour ces auteurs, l'existence d'une liaison entre le potassium et les acides ribonucléiques polymérisés, liaison qui est confirmée par la suite (STOLKOWSKI, 64). Mais, si cette relation existe, les résultats obtenus par ces auteurs ne sont pas interprétés comme une relation directe entre le métabolisme des acides ribonucléiques et des nucléotides et le transport de potassium, mais comme une interférence entre les deux processus (STOLKOWSKI, 65).

Nous voyons donc que ces diverses données que nous venons de rappeler constituent un faisceau de preuves démontrant, si ce n'est un rapport direct entre le cycle des pentoses et le transport ionique du potassium, tout au moins une interférence entre ces diverses réactions métaboliques. Aussi, si l'ensemble des activités du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol peut s'expliquer par une orientation préférentielle vers une voie métabolique -ce qui constitue notre hypothèse du mécanisme d'action de la substance, hypothèse dont nous allons essayer de démontrer l'exactitude-, nous devons rechercher l'action du M.O.D.D. sur le transport ionique potassique, et nous noterons les effets sans en tirer de conclusion métabolique hâtive. Ces résultats nous permettront d'envisager le mode d'action de notre substance, sans pouvoir toutefois le définir de façon exhaustive.

QUATRIEME PARTIE

RECHERCHE EXPERIMENTALE SUR LE MECANISME D'ACTION

Nous avons vu, dans la seconde partie, à l'aide des divers essais effectués pour évaluer l'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol dans le domaine cardiovasculaire, que la substance avait fait preuve de propriétés intéressantes et d'un tropisme marqué pour le coeur. A la lumière des données métaboliques, que nous venons d'exposer de façon très succincte, nous allons reprendre certaines techniques et rechercher de façon plus précise l'orientation métabolique et ionique que provoquerait, selon nous, ce dérivé stéroïdique végétal.

DE DU METABOLISME CARDIAQUE

a. Cathétérisme coronaire et dosage des métabolites biologiques

Nous avons étudié, lors de la mise en évidence du tropisme cardiaque du M.O.D.D., l'action coronarodilatatrice chez l'animal "in situ", sous anesthésie et après thoracotomie. Nous reprendrons donc la technique déjà utilisée et décrite ci-dessus, pour suivre les variations biologiques que peuvent engendrer une injection intraveineuse ou une infusion lente de produit. Les métabolites plasmatiques que nous étudierons seront, outre le pourcentage d'oxygène dans les sangs artériel et veineux systémique et coronarien (ce qui nous permet de calculer, selon le principe de FICK, le débit cardiaque), le glucose, l'acide lactique et l'acide pyruvique. Le choix de ces divers éléments plasmatiques est justifié par les travaux d'HUCKABEE (31, 32) qui montra, malgré les variations individuelles de leur teneur sanguine, que leur comparaison fournit toutefois de précieux renseignements sur l'état métabolique de l'organe considéré. On pourra ainsi conclure de façon certaine si la coronarodilatation est due à une hypoxie ou à une action directe de la substance stéroïdique.

Nous venons de le dire, la technique est la même que celle déjà employée pour l'étude du débit coronaire in situ. La sonde intra-sinusale est reliée à un rotamètre de SHIPPLEY-WILSON, qui est lui-même en connexion avec une veine fémorale, afin de clore le circuit sanguin extra-corporel. Sur le trajet, est placé un dispositif permettant de dévier le sang coronarien afin d'étalonner le rotamètre en mesurant volumétriquement le débit et de pratiquer des prélèvements qui serviront aux différentes mesures.

Quant au sang artériel, il est prélevé au niveau d'une artère fémorale, tandis que le sang veineux systémique provient du ventricule droit. En effet, ce n'est qu'à ce niveau que l'on peut espérer obtenir un sang homogène. En outre, pour éviter de prélever du sang sous aspiration, si faible soit-elle, nous relierons le cathéter placé dans le ventricule droit à une veine brachiale. Il s'établit ainsi un circuit veineux, extra-corporel, qui nous permet, au moment voulu, de prélever un échantillon de sang correspondant exactement aux caractéristiques physiologiques présentes au niveau du ventricule droit.

Les dosages biochimiques sont effectués suivant les techniques fournies par les Etablissements EUROBIO pour les lactates, les pyruvates et le glucose, de NAHAS (50) pour l'oxygène et de DOLE (17) modifiée par TROUT (18), pour les acides gras libres.

En pratiquant les injections intraveineuses rapides de N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol à la dose de 0,5 mg/Kg, on a obtenu pour les chiens n° 3 et 7, par exemple, des réponses que nous consignons dans les tableaux n° 11 et n° 12: (Voir tableaux n° 11 et n° 12).

Nous voyons donc, sur ces deux exemples, que nous retrouvons l'activité coronarodilatatrice du produit, activité qui se manifeste en général trente à quarante minutes après l'injection. Celle-ci provoque parfois une légère hypotension, accompagnée d'une diminution du travail cardiaque.

D'autre part, si nous n'enregistrons pas ou peu de variation du rapport glucidique entre les sangs artériel et coronarien, nous observons par contre, en calculant, suivant les données de HUCKABEE (31, 32), l'excès de lactates correspondant au débit coronarien, d'après la formule :

$$\Delta XL = (L_V - L_A) - (P_V - P_A) (L_A / P_A)$$

L_A et L_V = concentrations artérielles et veineuses en lactates,

P_A et P_V = concentrations artérielles et veineuses en pyruvates.

que cette valeur est toujours négative, et croît en valeur absolue. Or, selon HUCKABEE, si la différence artério-veineuse des lactates et des pyruvates varie de façon systématique, l'expression "excès de lactates" XL, calculée suivant la formule ci-dessus, reste constante. Aucune modification n'est enregistrée en expérimentation non hypoxique, malgré de fortes variations provoquées sur les différences artério-veineuses, la composition sanguine artérielle et le débit coronarien. En outre, chez des animaux maintenus en hypoxie, cette valeur devient positive, de même que lors d'un léger exercice musculaire. Ce métabolisme anaérobie ou ces modifications positives du rapport existant entre les pyruvates et les lactates sont interprétés comme une insuffisance de l'apport d'oxygène au muscle cardiaque.

Nous pouvons par conséquent en déduire que, sous l'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, le métabolisme aérobie cardiaque est conservé, ou même facilité. L'augmentation du débit coronaire qui améliore l'état d'oxygénation du myocarde est donc bénéfique, puisque, malgré une déviation plus poussée du métabolisme vers la voie aérobie, le travail cardiaque diminue, améliorant ainsi le rapport de l'offre vis-à-vis des dépenses cardiaques.

D'autre part, si le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol oriente bien, comme nous venons de le confirmer, le métabolisme vers la voie aérobie, c'est-à-dire celle des pentoses, nous devons, selon les données métaboliques apportées par les travaux de WENNER (73), KOPERA et ARMITAGE (33), retrouver une variation de la kaliémie et de la kaliurie, qui traduit une augmentation de la kalicytie.

Nous avons alors pratiqué chez un chien une infusion lente de 1 mg/Kg de poids corporel, pendant treize minutes. Nous avons enregistré les variations du débit coronaire, par cathétérisme endoveineux, et pratiqué des prélèvements sanguins (sinus coronaire) et urinaire (après cathéterisme des uretères), afin de doser la kaliémie et la kaliurie. Nous avons obtenu les résultats que nous récapitulons dans le tableau n° 13. (Voir tableau n° 13).

Nous constatons, à la suite de cet essai, qu'après infusion du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, la pression artérielle a peu varié, tandis que le débit coronarien a très fortement augmenté. Quant à la variation de la kaliémie, on constate une faible augmentation pendant la première heure pour le sang coronarien, tandis que la kaliurie est fortement abaissée.

Ceci confirme bien notre hypothèse métabolique, puisque nous observons une diminution de l'excrétion potassique urinaire, et une faible augmentation de la kaliémie du sang veineux coronarien. Ces données ne peuvent traduire qu'une augmentation de la kaliémie du myocarde, puisque, d'après SHAW (60 et 61), et GLYNN (22), le potassium entre dans la cellule par deux voies, dont l'une varie linéairement avec la concentration extracellulaire.

D'autre part, si, sur un autre chien, nous dosons simultanément le potassium du sang artériel et du sang veineux coronaire, ainsi que la kaliurie, nous obtenons les renseignements transcrits dans le tableau n° 14. (Voir tableau n° 14).

Pour ce tableau, nous constatons qu'une forte dose de produit (2,5 mg/Kg, I.V.) provoque une hypotension accompagnée malgré tout d'une coronaro-dilatation moyenne, mais que la kaliémie varie suivant le sens indiqué par la théorie métabolique envisagée. En effet, alors que la kaliurie baisse, le potassium plasmatique du sang artériel systémique abaisse de façon simultanée, tandis que le potassium plasmatique du sang veineux coronarien s'élève. Ces différentes variations ne peuvent traduire qu'une augmentation du rapport K_i/K_e cardiaque.

D'autre part, en dosant les acides gras libres (A.G.L.) dans le sang artériel systémique et dans le sang veineux coronaire, nous voyons que la concentration augmente pour le premier, tandis qu'elle reste sensiblement constante dans le second. Ceci confirme une meilleure utilisation de ce combustible. Ces résultats semblent donc corroborer notre hypothèse d'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol.

b. Essai in vivo vis-à-vis des extraits posthypophysaires

Dans la première partie, consacrée à l'étude sur le système cardiovasculaire, nous avons signalé que le produit étudié exerce une action antagoniste intense sur une préparation cardiaque isolée vis-à-vis des spasmes coronariens provoqués par une perfusion d'extraits posthypophysaires. Etant donné ce que nous venons d'enregistrer sur des animaux entiers, et ce que nous essayons de démontrer au sujet du mécanisme d'action suggéré jusqu'à lors il nous a paru intéressant de poursuivre l'étude du métabolisme cardiaque en recherchant, sur des animaux vigiles, l'action protectrice du produit vis-à-vis des troubles hypoxiques engendrés par des injections d'extraits posthypophysaires.

On sait que ceux-ci produisent des spasmes coronariens qui sont à l'origine d'une hypoxie myocardique se traduisant par des troubles caractéristiques enregistrés sur des tracés électrocardiographiques. Nous avons donc employé la technique de LINDNER (42). Celle-ci consiste à rechercher l'action préventive d'une substance vis-à-vis de la vasoconstriction et des modifications électrocardiographiques consécutives à une injection de pitresine chez des lapins vigiles. En expérimentant de cette façon, nous avons obtenu les résultats transcrits dans le tableau n° 15 (Voir tableau n° 15).

Nous constatons là encore, chez l'animal vigile comme sur la préparation cardiaque isolée, que le M.O.D.D. agit au niveau du myocarde en prévenant l'action hypoxique.

ACTION VIS-A-VIS DE L'ANOXIE

Afin de poursuivre l'étude de l'hypothèse métabolique émise au sujet du mode d'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, nous avons voulu essayer la substance vis-à-vis d'une anoxie provoquée chez des animaux anesthésiés. Si la substance oriente ou favorise le métabolisme aérobie représenté par la voie des pentoses (celle-ci étant une voie plus économique puisqu'elle fonctionne en commun avec d'autres métabolismes, dont le métabolisme lipidique en particulier) pour une mise en commun de l'énergie produite, on doit enregistrer une activité protectrice vis-à-vis de cette privation d'oxygène. Nous avons pour cela, pratiqué chez des rats des deux sexes, anesthésiés au kémithal (100mg/Kg, I.P.), un double pneumothorax. Nous enregistrons l'activité cardiaque par l'inscription d'un tracé électrocardiographique et nous prenons comme critère de la mort des animaux un repos cardiaque supérieur ou égal à dix secondes. En procédant ainsi, nous avons expérimenté sur cinquante mâles et cinquante femelles. Des lots égaux en nombre servirent de témoins. Le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol administré par gavage, à raison de 20 mg/Kg, trente minutes avant la réalisation du pneumothorax, provoque une survie. Le tableau n° 16 témoigne de l'activité de la substance, dont les moyennes globales sont hautement significatives. (Voir tableau n° 16).

- ACTION VIS-A-VIS DE L'OUABAÏNE

Nous savons que le shunt des monophosphates, qui représente la voie aérobie, se branche sur le glucose-6-phosphate, issu lui-même de la dégradation du glycogène ou provenant de la phosphorylation du glucose. Or, à l'entrée du cycle des pentoses, deux déshydrogénations doivent être réalisées. Ces réactions sont sous la dépendance d'enzymes (glucose-6-phosphate déshydrogénase et 6-phosphogluconate déshydrogénase) qui sont inhibées par certains ions, comme le cuivre (MARKS, 49) ou certaines substances comme les digitaliques (LABORIT, 37). Ceux-ci, d'après les études déjà réalisées par divers auteurs, agiraient en deux endroits bien différents :

- a. au niveau des déshydrogénases agissant sur le glucose-6-phosphate,
- b. au niveau de l'équilibre pyruvate === lactate, en favorisant le passage des lactates vers les pyruvates (WOLLENBERGER, 75).

Cette dernière réaction serait à la base de l'effet inotrope positif caractéristique des digitaliques, tandis que la première engendrerait l'effet toxique, car le muscle, n'ayant à sa disposition que la voie anaérobiotique d'EMBDEN MEYERHOFF, contracte une forte dette en oxygène et épuise ses réserves glucidiques.

Il était donc intéressant de voir, vis-à-vis de l'ouabaïne par exemple, quelle serait l'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol. Pour cela, nous avons repris la préparation auriculaire isolée du lapin, et nous l'avons soumise à l'effet d'une certaine concentration de digitalique. A la dose finale de 50 mcg par millilitre, on obtient les effets caractéristiques qui sont l'action inotrope positive, puis l'action toxique débutant par une arythmie et se manifestant par l'arrêt des contractions spontanées. Dans notre expérimentation, nous avons enregistré l'augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et le temps d'apparition de l'arythmie. Après avoir cherché l'action moyenne de l'ouabaïne sur une préparation donnée, nous ajoutons dans le bain de l'organe une certaine quantité de substance ; nous attendons cinq minutes afin que celle-ci puisse agir sur l'oreillette, puis nous recherchons l'action de l'ouabaïne.

On observe alors deux faits (voir graphique n° 8) :

- a. Le M.O.D.D. à la concentration finale de 250 mcg/ml, est sans effet sur l'action inotrope positive de l'ouabaïne.
- b. Le M.O.D.D. retarde, à la dose considérée, l'apparition de l'arythmie et de l'arrêt des contractions. Ceci est confirmé par le tableau n° 17. (Voir tableau n° 17).

Si donc, l'action inotrope de l'ouabaïne est conservée, nous pouvons considérer que l'influence des digitaliques sur l'équilibre lactates === pyruvates n'est pas perturbée.

Au contraire, puisque le M.O.D.D. retarde l'apparition des troubles toxiques, ce ne peut être qu'en levant l'inhibition exercée par l'ouabaïne sur les glucoses-6-phosphates déshydrogénases.

Cette expérimentation, que nous venons de réaliser, peut tout de même se prêter à la critique, car le M.O.D.D. peut agir sur l'oreillette isolée, aussi bien sur le muscle auriculaire que sur le tissu nodal. Pour remédier à cet inconvénient, nous avons repris l'expérimentation sur le muscle papillaire de chat. En procédant de la même façon, nous avons cherché plusieurs faits :

- a. A la concentration de 5×10^{-6} g/ml, l'ouabaïne provoque, dès la fin de la première minute, une augmentation de la force des contractions.
- b. A la quinzième minute, apparaissent des signes de toxicité, se traduisant par des réponses inégales pour les stimuli électriques.
- c. Après plusieurs lavages, la préparation récupère difficilement et meurt sous l'action d'une seconde addition d'ouabaïne.

Si nous faisons agir de façon préventive le M.O.D.D., à la concentration de $2,5 \times 10^{-5}$ g/ml, pendant deux minutes, lorsque nous ajoutons au bain l'ouabaïne à la concentration de 5×10^{-6} g/ml, nous observons que (tracé n° 9) :

- a. L'effet inotrope se manifeste toujours dès la fin de la première minute.

- b. Les contractions s'amplifient toujours suivant le même rapport d'efficacité que précédemment.
- c. Les signes de toxicité n'apparaissent qu'après l'écoulement de la vingtième minute.
- d. La préparation récupère plus facilement que pour les essais témoins.

Ces faits semblent donc confirmer ceux déjà enregistrés sur l'oreillette isolée, et l'on peut avancer l'hypothèse que le M.O.D.D. favorise l'intégration du cycle des pentoses dans le métabolisme cellulaire.

ACTION VIS-A-VIS DU CUIVRE

Nous avons dit, dans le paragraphe ci-dessus, que les premières déshydrogénases agissant dans la voie aérobiotique des pentoses sont inhibées par le cuivre. Or nous venons de démontrer que le N-méthyl-O-diacétyldihydroparavallarinol lève l'inhibition portée sur elles par les digitaliques. Il est donc souhaitable de rechercher si cette action est spécifique vis-à-vis de l'inhibiteur ou vis-à-vis de l'enzyme inhibée.

Pour ce faire, nous avons utilisé cette fois-ci un lambeau d'intestin grêle. Le choix de cet organe se justifie puisque l'on sait que son activité électrophysiologique est identique à celle du tissu indifférencié du myocarde.

En soumettant ce lambeau à l'action du sulfate de cuivre, on retrouve l'effet déjà tant décrit qui est une action tonotrope positive. Or, si nous ajoutons au bain une solution de M.O.D.D., nous remarquons que l'augmentation du tonus intestinal est inhibée, et une diminution de celui-ci apparaît (Voir graphiques n° 10 et n° 11).

D'autre part, si nous faisons l'essai inverse, en faisant agir en premier le M.O.D.D., nous obtenons une diminution du tonus des contractions musculaires, qui peut être diminuée et même inversée, en ajoutant une solution de sulfate de cuivre de concentration suffisante.

Cet antagonisme réciproque entre le N-méthyl-O-diacétyldihydroparavallarinol et le sulfate de cuivre semble donc préciser le lieu d'action de la substance et son action vis-à-vis du shunt des monophosphates.

LECLERC, Pharmacien
CHU de Bordeaux

Puisque le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, d'après les expériences que nous venons de décrire, semble agir en levant les inhibitions portées sur la glucose-6-phosphate déshydrogénase ou sur la 6-phosphogluconate déshydrogénase. Il nous a paru naturel d'essayer d'enregistrer la vitesse de réaction lors de la déshydrogénation du glucose-6-phosphate. C'est la première étape dans le shunt des monophosphates et, d'autre part, elle est facilement réalisable.

a. G-6-P.D. d'origine érythrocytaire

En effet, en présence d'hématies hémolysées, qui apportent, les déshydrogénases nécessaires -puisque, pour beaucoup d'auteurs, les érythrocytes qui ont un métabolisme préférentiel orienté vers la voie oxydative directe en possèdent une forte quantité-, il est facile d'enregistrer la vitesse de réaction entre les substrats glucose-6-phosphate et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate qui donnent du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit et de l'acide 6-phosphogluconique.

Il était donc logique, à partir de cette réaction, de voir si, en présence du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, la réaction est activée. D'autre part, cette réaction est favorisée par le calcium, le magnésium (MARKS, 49), mais inhibée par les digitaliques (LABORIT, 37). Il est donc normal de comparer l'action du M.O.D.D. vis-à-vis du calcium et de voir son antagonisme vis-à-vis de l'ouabaïne et de la digitaline (2).

α) activité du M.O.D.D., pour réaliser ce programme, nous avons recherché la concentration active de la substance sur la réaction enzymatique elle-même. Pour cela, il nous a fallu tout d'abord trouver un sang humain actif, car on sait que chez certaines races humaines -les races négroïdes en particulier-, quelques sujets possédant des hématies qui sont incapables de réaliser cette réaction. C'est donc à partir d'érythrocytes actifs que nous avons pu constater que le M.O.D.D., à la concentration de 2.10^{-2} M favorise la réaction. Cette action est réalisée de deux manières :

+) après un certain temps de latence, qui est le même que pour la réaction témoin, celle-ci se déclenche et prend d'emblée une allure plus rapide, donnant ainsi à la courbe une pente plus importante.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur LECLERC, Pharmacien Chef de l'Hôpital
DUSSAIS, qui mit aimablement son laboratoire à notre disposition.

+) en outre, lorsque la courbe témoin se stabilise, la pente de la courbe devenant nulle, la réaction en présence de M.O.D.D. se prolonge encore pendant quelques minutes. (Voir tracés n° 12 et n° 13).

β) Activité vis-à-vis du calcium : lorsque nous faisons agir le calcium sur cette réaction, nous observons en effet, un accroissement de la pente de la courbe.

Or, si nous faisons agir simultanément, dans trois cuves différentes :

- les substrats seuls -ce qui constituera la réaction témoin-,
- les substrats en présence de calcium à la concentration de 2.10^{-2} M,
- les substrats en présence de M.O.D.D. à la même concentration.

nous remarquons que les vitesses de réaction sont accrues pour les deux dernières réactions et que le M.O.D.D. est plus actif que le calcium. (Voir tracé n° 14).

λ) Activité vis-à-vis des digitaliques : si enfin, en expérimentant de la même manière, nous faisons agir non plus le calcium, mais l'ouabaïne ou la digitaline, nous voyons que la pente de la courbe donnée par la réaction est plus faible que celle obtenue avec la réaction témoin. De plus, si pour compléter cette expérimentation nous comparons de façon simultanée les courbes obtenues avec une réaction témoin, une réaction en présence d'ouabaïne ou de digitaline, et une autre en présence du mélange ouabaïne (ou digitaline) + produit, nous voyons que :

- lorsque les digitaliques sont employés seuls, la vitesse de réaction est diminuée (par rapport à la réaction normale témoin).
- lorsque les digitaliques sont employés en présence du M.O.D.D. leur action est inhibée et la vitesse de réaction est soit comparable à celle de la réaction témoin, soit légèrement supérieure. (Voir graphiques n° 15 et n° 16).

Nous voyons donc, à la suite de ces diverses expérimentations, que le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol agit bien sur le métabolisme cellulaire, qu'il oriente celui-ci vers la voie oxydative directe que représente le shunt des monophosphates et que cet effet est réalisé soit en activant les premières déshydrogénases, soit en levant une inhibition exercée sur elles.

b. G-6-P.D. provenant d'hématies déficitaires

Ceci a été vérifié en prenant des érythrocytes dont la teneur en glucose-6-phosphate déshydrogénase est diminuée ou inhibée à la suite d'une intoxication (favisme), d'un traitement antimalarique ou d'une tare raciale.

En essayant de mesurer la vitesse de la réaction normale entre les substrats considérés, on ne peut mettre en évidence la moindre réaction biochimique.

Si nous ajoutons du M.O.D.D., ces milieux deviennent réactifs et une réduction du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate est observée.

c. G-6-P.D. purifiées à partir de levures

Le lieu et le mécanisme d'action du M.O.D.D. paraissent donc bien définis. Pourtant, l'origine des déshydrogénases peut apporter quelques doutes dans cette étude, car la lyse des hématies pourvoyeuses en enzymes peut apporter autre chose que les deux déshydrogénases envisagées. Il est donc possible que cette activation de la réaction $G-6-P + NADP \rightarrow \text{Acide } 6 P - \text{gluconique} + NADPH$ soit due à un autre système enzymatique présent dans le stroma globulaire.

Nous avons donc repris ces expériences en utilisant des déshydrogénases purifiées, fournies par les Etablissements EUROBIO et obtenues à partir de levures.

Bien que les effets soient moins marqués que pour les réactions précédentes, nous voyons que le M.O.D.D. active, pour certaines concentrations, la vitesse de réaction entre les substrats envisagés. D'autre part, si nous augmentons la concentration du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, nous observons une perte de cette activité, puis une inhibition de la réaction, pour une concentration trop forte. (Voir tracés n° 17 et 18).

En outre, nous avons bien vérifié que la digitaline à 10^{-2} M ralentit la vitesse de réaction en présence d'enzymes purifiés, mais que cette action est contrebalancée par l'addition de M.O.D.D. (Voir tracé n° 19).

d. Conclusion

L'origine des déshydrogénases importe donc peu sur l'activité du produit, mais la comparaison des tracés obtenus permet tout de même de tirer certaines déductions.

En effet, si dans le premier cas, où les déshydrogénases proviennent des hématies, nous avons pu noter trois phases dans le déroulement de la réaction, que nous avons dénommées : phase d'amorçage, phase d'activité et phase d'équilibration, dans le second cas, au contraire, lorsque les déshydrogénases sont purifiées et proviennent des levures, la réaction est immédiate et la vitesse sensiblement constante.

D'autre part, alors que, dans le premier cas, le M.O.D.D. ne semble pas agir sur la première phase, mais sur la seconde, en augmentant la vitesse de réaction et la durée de celle-ci, permettant d'atteindre un niveau d'équilibre différent de celui obtenu pour la réaction témoin, dans le second cas, en présence d'enzymes purifiées, l'accroissement de la vitesse de réaction est immédiat et constant.

Il semble donc que ces divers essais nous apportent deux informations :

1. Le M.O.D.D. favorise directement l'action des déshydrogénases sur la réaction envisagée,

2. Le M.O.D.D. semble lever une inhibition exercée sur ces déshydrogénases lorsqu'elles proviennent d'un hydrolysât d'hématies. En effet, si le M.O.D.D. n'exerçait, comme dans le premier cas, qu'une action directe en favorisant la réaction, la vitesse de réaction serait accrue, mais la durée réduite, la phase d'équilibre étant plus rapidement atteinte. Or, la durée est accrue et le niveau d'équilibration réactionnelle modifié. Il y a donc probablement une levée d'inhibition exercée par quelques agents présents dans le stroma des hématies et entraînés lors de la lyse globulaire. Cette dernière action permet ainsi une mise en jeu d'une plus grande quantité de substrats réactionnels et l'atteinte d'un état d'équilibre différent de celui obtenu par la réaction témoin.

- ETUDE DU MOUVEMENT IONIQUE

Dans la troisième partie, nous avons essayé de montrer l'interférence qui existe entre le cycle des pentoses et le mouvement ionique du potassium dans les cellules. Nous avons rattaché la diminution du tonus vasculaire et, par conséquent, les vasodilatations coronarienne et périphérique à l'activation de la voie oxydative directe qui permettrait une meilleure repolarisation, et par conséquent, favoriserait la rentrée du potassium dans les cellules.

Or, cette interférence n'étant pas vraiment démontrée, mais simplement déduite de travaux divers, nous avons dû rechercher l'action possible du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol sur le potassium.

Pour cela, nous avons repris les expériences faites sur le coeur isolé de lapin et nous avons essayé de doser le potassium dans le myocarde de coeurs perfusés, selon la technique de LANGENDORFF. Nous avons prélevé sur des coeurs perfusés avec du liquide nutritif neutre et sur des coeurs perfusés pendant un même laps de temps à l'aide de liquide nutritif additionné de M.O.D.D. des lambeaux de myocarde pris sur le ventricule gauche. Ces essais ne nous ont pas permis de déceler une action possible du M.O.D.D. sur le "turn over" potassique. Cet échec pouvant provenir d'un manque de précision dans nos dosages vis-à-vis de la très faible concentration du potassium dans le tissu myocardique, nous avons repris nos essais en dosant le potassium dans le liquide nourricier avant et après la perfusion des coeurs utilisés. Une série de préparations a servi de témoins, deux autres séries ont été perfusées avec du liquide nourricier additionné de M.O.D.D. à des concentrations différentes.

Lorsque les préparations sont perfusées avec du liquide nutritif "neutre", nous observons que le perfusat est plus riche en potassium que le liquide initial. Les coeurs s'appauvrissent donc en potassium.

Lorsque les préparations sont perfusées avec du liquide contenant du M.O.D.D. à la concentration de $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml, le perfusat est plus pauvre en potassium que le liquide initial. Les coeurs se sont enrichis en potassium, Le produit favorise donc la rentrée du potassium dans les cellules du myocarde. Ces essais ayant été effectués sur une série de quinze coeurs, donnent au test de petit "t" une probabilité de $0,001 < p < 0,01$ pour "T"=2,872.

Pour une perfusion à l'aide d'une solution de M.O.D.D. à 1×10^{-5} g/ml, le liquide perfusé, après une brève perte en potassium, s'en enrichit, traduisant ainsi une fuite du potassium du tissu cardiaque.

Ce phénomène que nous venons d'enregistrer est à rapprocher de celui observé lors de l'étude de la vitesse de réaction entre le glucose-6-phosphate et le nicotinamide en présence de déshydrogénases purifiées. En effet, la concentration de M.O.D.D. étant trop importante, le produit devient toxique ; on enregistre sur la réaction biochimique une diminution de vitesse de réaction, sur les préparations cardiaques une fuite potassique, et sur les

contractions enregistrées simultanément lors de ces essais une baisse importante de l'amplitude des contractions et une augmentation du tonus diastolique.

Ces essais ont donc l'avantage de nous démontrer que le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol agit, à une certaine concentration, en favorisant la pénétration du potassium dans les cellules du myocarde.

CONCLUSION

Le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol est un produit de synthèse, dérivé des stéroïdes végétaux provenant de l'espèce *paravallaris microphylla*, famille des apocynacées. Cette substance, définie chimiquement par J. LE MEN, fut étudiée dans le domaine cardiovasculaire, où elle montra, dès les premiers essais simples et classiques, des propriétés intéressantes. Les diverses actions ont été explorées dans le domaine cardiovasculaire.

Par différentes techniques, nous avons pu noter que le N-méthyl O-diacétyl-dihydroparavallarinol provoque les effets suivants :

- effet inotrope négatif sur l'oreillette isolée et sur le coeur isolé in situ. Pour des concentrations élevées ($2 \cdot 10^{-5}$ sur l'oreillette et sur le coeur isolé), on observe en outre une action chronotrope négative.

- sur la préparation de LANGENDORFF, une forte coronarodilatation est enregistrée. Celle-ci est retrouvée sur les préparations in situ, par cathétérisme du sinus veineux coronaire. Simultanément, on observe, soit par la pince myocardique de LOUBATIERES, soit par le calcul du métabolisme cardiaque, une diminution du travail ventriculaire ; cette action, visible déjà pour de faibles doses (0,5 mg/Kg chez l'animal anesthésié) alors qu'aucun effet tensionnel n'est noté, est accentué pour des doses supérieures à 1 mg/Kg, I.V., car le produit provoque alors une vasodilatation périphérique, engendrant ainsi une hypotension de moyenne amplitude, qui vient se surajouter à la diminution du travail cardiaque, et ultérieurement périphérique. Celui-ci a été retrouvé sur l'animal, par la méthode de perfusion à débit constant. Mais là, les conditions physiologiques sont légèrement modifiées puisque l'on substitue au rythme et au débit cardiaque essentiellement variables, un rythme et un débit constants et très différents (en ce qui concerne la fréquence) des données physiologiques. En reprenant cette étude par une méthode plus naturelle, en interposant sur le trajet artériel un débitmètre, nous obtenons une vasodilatation périphérique notable si la substance est injectée

directement dans l'artère considérée, beaucoup plus modeste si l'administration a été faite par voie veineuse générale.

En établissant le métabolisme cardiaque, on s'aperçoit que le M.O.D.D. provoque :

- une coronaro-dilatation importante,
- une augmentation de la consommation d'oxygène,
- une diminution du travail cardiaque,
- une amélioration de l'oxygénation du sang veineux coronarien,
- une baisse de "l'excès de lactates",

et que le pouvoir oxyferrique sanguin ne varie pas.

L'augmentation du débit coronaire n'est donc pas due à l'augmentation de la consommation d'oxygène par le cœur, puisqu'il n'y a pas d'augmentation de la différence de concentration d'oxygène entre le sang artériel et le sang veineux coronarien, mais au contraire, toujours une diminution modérée, mais réelle.

En outre, le calcul de l'excès de lactate donne toujours une valeur négative, qui s'accroît même en valeur absolue. Pour HUCKABEE, ceci signifie que le myocarde reçoit une oxygénation excédentaire. D'autre part, cette augmentation du débit coronaire et de la consommation d'oxygène n'est pas due à un accroissement du travail cardiaque, puisque le M.O.D.D. possède un effet inotrope négatif et que, par le calcul, on enregistre une baisse du travail myocardique.

Vis-à-vis de la pitressine, agent contracturant puissant sur les vaisseaux coronaires, le M.O.D.D. est très actif sur les préparations isolées : on observe la levée de la coronaro-constriction et pour certaines doses une vasodilatation. Sur les animaux vigiles, on note une protection vis-à-vis des perturbations électrocardiographiques provoquées par des injections d'extraits posthypophysaires.

Vis-à-vis du chlorure de baryum, le même effet est observé sur les préparations isolées.

Sur l'animal en anoxie, par un double pneumothorax, le M.O.D.D. provoque une survie. Le temps moyen est prolongé de 20 % pour des doses de 20 mg/Kg, P.O.

Le M.O.D.D. ayant montré un certain pouvoir chronotrope négatif fut essayé sur deux techniques d'étude des antifibrillants : l'oreillette entraînée et l'antagonisme au chlorure de calcium, chez l'animal entier. Par ces deux essais, on note que le produit accroît la période réfractaire effective et combat les effets léthaux et fibrillants du chlorure de calcium.

A la suite de la découverte de ces diverses propriétés, très intéressantes en elles-mêmes, nous avons émis l'hypothèse d'une cause commune : le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol agirait sur la cellule elle-même, en favorisant une orientation du métabolisme cellulaire de façon préférentielle vers la voie oxydative directe que représente le shunt des monophosphates, qui interviendrait lui-même sur le mouvement des ions potassiques en favorisant son entrée intracellulaire.

Or, on sait que les premières réactions qui ont lieu à l'entrée du cycle des pentoses sont sous la dépendance de deux hydrogénases : la gluco-6-phosphate déshydrogénase et la 6-phosphogluconate déshydrogénase. Ces deux enzymes sont activés par le calcium, mais inhibés par le sulfate de cuivre et les digitaliques.

Pour confirmer notre hypothèse émise sur le mécanisme d'action du N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol, nous avons donc recherché une action possible vis-à-vis du sulfate de cuivre et de l'ouabaïne, sur des organes isolés (iléon de rat, lapin) ou sur une réaction biochimique in vitro. Ces expérimentations nous ont permis de montrer que la substance favorise la mise en jeu de la voie oxydative directe en activant la glucose-6-phosphate-déshydrogénase, ou en levant les inhibitions qui s'exercent sur cette réaction. D'autre part, en comparant l'action du calcium à celle du produit sur la réaction biochimique, nous avons remarqué que la substance stéroïdique est plus efficace.

Cette hypothèse étant confirmée, la voie des pentoses provoquant une relaxation musculaire par une inter-action possible sur le mouvement ionique du potassium, nous avons vérifié sur des préparations cardiaques isolées et perfusées que le M.O.D.D. provoque, effectivement, à une certaine concentration, un enrichissement du tissu myocardique en potassium.

Par cette ou ces actions simultanées, le N-méthyl-O-diacétyl-dihydroparavallarinol agit directement sur la musculature lisse des vaisseaux coronaires et périphériques. Ceci explique la coronarodilatation importante obtenue in vitro et in vivo, son délai d'action in vivo, la mise en repos du myocarde, l'hypotension obtenue pour des doses importantes et son antagonisme exercé vis-à-vis des troubles enregistrés soit par l'hypoxie due à des contracturants, soit par l'anoxie.

Tableau n°1

ACTION du M.O.D.D. vis à vis de la constriction
engendrée par des extraits post-hypophysaires sur
des préparations de LANGENDORFF

Produit à	Action initiale de la P.H.	Action de la P.H. + Prod.	Action antagoniste en %
$2,5 \cdot 10^{-6}$	-52%	-40%	+36%
$5 \cdot 10^{-6}$	-51%	-14%	+72%
10^{-5}	-43%	+53%	+223%
$2,5 \cdot 10^{-5}$	-41%	+76%	+285%

Tableau n°2

ACTION DU M.O.D.D. vis à vis de la constriction
engendrée par le chlorure de baryum sur des
préparations de LANGENDORFF

Produit à	Action initiale du Cl_2Ba	Action du Cl_2Ba + Prod.	Action antagoniste en %
$2,5 \cdot 10^{-6}$	-42%	+20%	+147%
$5 \cdot 10^{-6}$	-49%	+38%	+177%
10^{-5}	-26%	+69%	+365%

Tableau n° 3

ACTION du M.O.D.D. sur la CONSOMMATION d'OXYGENE par le MYOCARDE (Warburg)

Doses	Nombre	10 mn avant	+ 10 mn	+ 20 mn	+ 30 mn	+ 40 mn	+ 50 mn	+ 60 mn
Témoins Traités 1.10-5% var. "t" "p"	12 12	7,65 7,26 - 5 % 0,672 0,50	8,44 7,26 - 14 % 1,009 0,30	7,67 7,41 - 3 % 0,565 $>0,50$	6,39 6,53 + 2 % 0,280 $>0,5 < p < 0,9$	7,7 7,14 - 3 % 1,57 $0,1 < p < 0,2$	6,64 6,09 - 8 % 1,719 $0,10$	6,51 6,22 - 4 % 0,763 0,5
Témoins Traités 3.10-5 % var. "t" "p"	17 16	4,85 5,18 + 7 % 0,660 0,50	4,34 4,60 + 6 % 0,591 0,50	5,01 5,48 + 9 % 1,270 0,20	4,11 4,42 + 8 % 0,939 $0,3 < p < 0,5$	5,41 5,60 + 4 % 0,676 0,50	4,48 5,22 + 17 % 2,056 $0,05$	4,92 5,94 + 21 % 2,318 $0,02 < p < 0,0$
Témoins Traités 1.10-4 % var. "t" "p"	15 17	5,58 6,02 + 8 % 0,667 0,50	5,30 5,22 - 2 % 0,129 0,90	5,20 5,90 + 13 % 1,842 $0,05 < p < 0,1$	6,06 6,84 + 13 % 1,814 $0,05 < p < 0,1$	6,24 7,68 + 23 % 2,526 $0,02$	5,08 6,82 + 34 % 3,053 $< 0,01$	5,75 8,17 + 43 % 3,050 $< 0,01$
Témoins Traités 3.10-4 % var. "t" "p"	12 12	5,02 5,13 + 2 % 0,113 $>0,90$	5,83 6,59 + 13 % 1,600 $0,10 < p < 0,20$	4,83 5,51 + 14 % 1,262 $0,20 < p < 0,3$	5,15 5,83 + 13 % 0,919 $0,30 < p < 0,50$	4,74 4,28 - 10 % 1,000 0,30	5,19 3,86 - 28 % 2,046 $0,05$	5,45 3,25 + 40 % 4,681 $< 0,01$
Témoins Traités 1.10-3 % var. "t" "p"	10 12	4,74 4,58 - 4 % 0,293 $0,50 < p < 0,90$	4,85 5,66 + 17 % 1,473 $0,10 < p < 0,20$	5,19 4,52 - 13 % 0,779 $0,30 < p < 0,50$	5,10 2,63 - 48 % 5,041 $< 0,01$	4,0 1,62 - 60 % 4,760 $< 0,01$	4,41 1,53 - 65 % 4,881 $< 0,01$	5,09 0,39 - 92 % 10,930 $< 0,01$

Tableau n°4

ACTION TENSIONNELLE du M.O.D.D. chez le
LAPIN

Doses injectées i.v.	I njection	1 mn	2 mn	5 mn	10 mn	15 mn
0,25 mg/kg	0	0	0	0	0	0
0,5 "	0	0	0	0	0	0
1 "	0	0	0	+3%	0	0
2,5 "	-29%	-4%	0	+3%	0	0
5 "	-45%	-23%	-4%	0	0	+2%
10 "	-55%	-29%	-8%	0	0	0
25 "	Mort					

Tableau n° 5

EFFET TENSIONNEL du M.O.D.D.

a) - en administration intra-veineuse

Valeur tensionnelle aux temps: (en cm Hg)

Chien N°	Dose injectée mg/kg	0	30'	1'	2'	5'	10'	15'	30'	60'
1	0,5 1	13 14,5	13,2	13,2	14,8	13,3 15			13,8 15	
2	1 2,5 5	10 12,2 12,6	7,7 6,8 4,4	11 5,8	12 10,4	11,5 12,4			12,6 13,2 12,8	13,4 13
3	2,5 5 10	17,6 17,4 18	10 11	13,6 11,2 8,5	18 14,4 8	19 16,8 11,6	19 16,6 16	19,3 16,5 16,8	19 17 17,2	19,2 18 17

b) - en administration intra-gastrique
Valeur tensionnelle aux temps: (en cm/Hg)

Chien N°	Dose injectée mg/kg	0	5'	10'	15'	30'	60'	75'	90'	120'
1	10 20 40	13,6 13,4 12,8	12,6 13,2 12,6	12,6 13,3 12,4	12,4 13,3 12,2	12,8 13,3 12,2	12,2 12,9 10,5	12,6 13 10	13 12,8 9,8	13,4 12,8
2	10 20 40	11 11,6 11,4	10,6 11,6 11	10,8 11,4 11	11,4 11,4 11	12 11,4 11,4	11,8 11,4 11	11,8 11,4 10,5	12,4 10,5	12,2 10,5

Tableau n°6

ACTION du M.O.D.D. sur le

Débit Aortique

A/ Technique de BINET - BURNSTEIN

Doses mg/kg	Temps				
	30"	1 mn	2 mn	4 mn	8 mn
0,1	+77%	+22%	+6%		
0,25	+67%	+41%			
0,5	+117%	+79%	+29%		
1	+101%	+127%	+57%	+30%	
2,5	+72	+120%	+106%	+88%	+14%
5	+87%	+91%	+26%	0	

Tableau n° 7

AUGMENTATION (en pourcentage) du DEBIT AORTIQUE

Technique Modifiée

Injections intra-veineuses

Temps	0	Inj. dose mg /Kg	30"	1'	2'	3'	0	Inj. dose mg /Kg	30"	1'	2'	5'	10'	0	Inj. dose mg /Kg	30"	1'	2'	3'	5'	8'
Débit aortique	38	1	45 +18%	37	38	39	37	2,5	29 -21%	48	33	34	34	35	5	23 -34%	34	26	27	34	41
Pression carotid.	8,7		8,2	8,6	8,8	8,8	8,4		6,4	7	7,9	8	7,8	7,6		3,6	4,4	4,5	5,6	7	7,6

Injections intra-artérielles

Débit aortique	39	1	63 +61%	40	33	35	34	2,5	28 -17%	50	29	32		38	5	30	37	32	4' 26		
Pression carotid.	8,6		6,7	8,3	8,6	8,6	7,6		5	6,8	7,6	7,8		7,8		7,8	6,5		6		

Tableau n°8

AUGMENTATION en POURCENTAGE du DEBIT IN SITU du SINUS CORONAIRE
SUIVANT les DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION

Doses mg/kg	Voies	Temps				
		5 mn	10 mn	30 mn	45 mn	60 mn
0,250	I.V	10%	39%	76%	33%	58%
0,500	I.V	17%	41%	43%	20%	
1	I.V	24%	27%	41%	24%	44%
1	V.O		20%	66%	130%	150%
1	I.D		19%	60%	73%	

Tableau n°9

ACTION du M.O.D.D. sur la fréquence
maximum des stimuli électriques
provoquant l'échappement

doses utilisées	% de diminution de la fréquence des stimuli
$2,5 \cdot 10^{-7}$ g/l	9%
$5 \cdot 10^{-7}$ "	5%
$1 \cdot 10^{-6}$ "	23%

ACTION du M.O.D.D. vis à vis des troubles
provoqués par le chlorure de Calcium

Doses	flutter	fibrillations	flutter et fibrillations	mort
10 mg/kg	3/10	0/10	0/10	0/10
20 "	3/10	1/10	0/10	1/10
25 "	4/10	0/10	0/10	0/10
30 "	10/10	8/10	8/10	5/10

Tableau n°10

Tableau n°11

ACTION du M.O.D.D.
sur
le METABOLISME CARDIAQUE IN SITU

CHIEN n° 3

	Temps						
	-40 mn	-10 mn	0,5 mg/kg +10mn		+40 mn	+60 mn	+75 mn
P.Art. cm Hg	9,6	9,6	8,4	8	8	7,4	7
Deb. Coro. ml/mn	54	58	56	64	92	96	93
Vol. O ₂ Resp. ml/mn	238	260			218	218	201
= O ₂ Art. --Sin.Coro.	14	14,2			12,8		6,25
Cons. O ₂ VenT.g ml/mn	7,56	8,236			11,776		6,185
Déb. Card. l/mn	2,266	2,602			1,895		2,550
Tr. Card. Kgm/mn	3,121	3,584			2,175		2,561
Pyruv. (mg%)	Art.	1,41	1,39				0,78
	S.Coro.	1,15	1,32				2,69
Lact. (mg%)	Art.	8,35	12,05				90,7
	S.Coro.	4,17	6,02				109,3
ΔXL	-2,65	-5,43					-203
Glucose (g/l)	Art.	1,08	1,16				3,49
	S.Coro.	1,08	1,19				3,36

Tableau n° 12

ACTION du M.O.D.D. sur le
METABOLISME CARDIAQUE IN-SITU

CHIEN n° 7

LRIEN		n= 7		Temps						
		-10 mn	-5 mn	0,5 mg/kg	+10 mn	+20 mn	+40 mn	+60 mn		
P. Art.	cm Hg	7,2	7,2		7,2	7,1	6,6	6,8		
Deb. Coro.	ml/mn	38	39		42	46	54	60		
Vol. O ₂ Resp.	ml/mn		184			171		147		
=/ O ₂ Art.	--SIN.Coro.		12,11					9,63		
Cons. O ₂ Vent.g	ml/mn		4,66					5,778		
Deb. Card.	l/mn		1,519					1,526		
Tr. Card.	Kgm/mn		1,569					1,488		
{ Art.	Pyruv. (mg%)		1,74			1,29		1,33		
			1,09			1,59		1,39		
{ Art.	Lact. (mg%)		22,5			16,8		8,5		
			11,2			10,1		7,8		
Δ XL			-3,5			-10,6		-0,88		
{ Art.	Glucose (g/l)		1,16			1,26		1,12		
			0,93			1,26		1,17		

Tableau n°13

ACTION du M.O.D.D. sur le
POTASSIUM PLASMATIQUE et URINAIRE

Temps en mn	P. Art. cm Hg	Deb. Coro. ml/mn	K. Plasmat. mEq/l	K. Urin. mEq/l
0 →	10,2	46	2,35	55
13 →	9,6	36	2,35	55,25
33	10	50	2,40	34
43	11	71 (+54%)	2,55	39,25
60	10,3	77 (+67%)	2,55	51,50
90	9,5	106 (+130%)		
120	9	38	5,30	20,25

Tableau n°15

ACTIVITE PROTECTRICE du M.O.D.D. vis à vis
de la VASOPRESSINE
(en %)

Doses en mg/kg I.V	2 mn avant	5 mn avant	moyenne
1	17 %	12 %	14,5 %
2,5	15 %	20 %	17,5 %
5	20 %	24 %	22 %

Tableau n° 16

ACTION du M.O.D.D. vis-à-vis du DOUBLE PNEUMOTHORAX REALISE chez le RAT

(20 mg/Kg, P.O)

sai N°	Nombre de rats	Temps total	Moyenne	% de survie	"t"	"p"
1	Traités: 8 Témoins: 8	88mn 44 69, 27	11 mn 05 8,40	+ 27	1,707	<u>0,10</u>
2	Traités: 10 Témoins: 10	115,57 105,05	11,35 10,30	+ 10	0,958	0,30
3	Traités: 10 Témoins: 10	113,41 87,51	11,22 8,47	+ 29	2,540	<u>0,02</u>
4	Traités: 10 Témoins: 10	119,31 96,36	11,58 9,39	+ 24	1,540	0,1 < p < 0,2
5	Traités: 12 Témoins: 12	129,14 113,18	10,46 9,26	+ 14	1,114	0,2 < p < 0,3
MOYENNE	Traités: 50 Témoins: 50	567,07 473,17	11,20 9,27	+ 20	3,457	<u>0,01</u>
1	Traités: 10 Témoins: 10	125,54 109,20	12,35 10,56	+ 14	0,906	0,30
2	Traités: 10 Témoins: 10	140,31 114,44	14,03 11,28	+ 22	2,093	0,05
3	Traités: 10 Témoins: 10	166,44 142,44	16,40 14,16	+ 16	0,531	0,5
4	Traités: 10 Témoins: 10	177,29 145,25	17,44 14,32	+ 22	1,453	<u>0,1 < p < 0,2</u>
5	Traités: 10 Témoins: 10	92,42 100,12	9,16 10,01	- 7	1,942	0,05 < p < 0,1
MOYENNE	Traités: 50 Témoins: 50	703,20 612,25	14,04 12,14	+ 15	2,205	0,02 < p < 0,05

Tableau n°17

ACTION du M.O.D.D. sur l'OREILLETTE ISOLEE
vis à vis
de la TOXICITE de l'OUABAIN

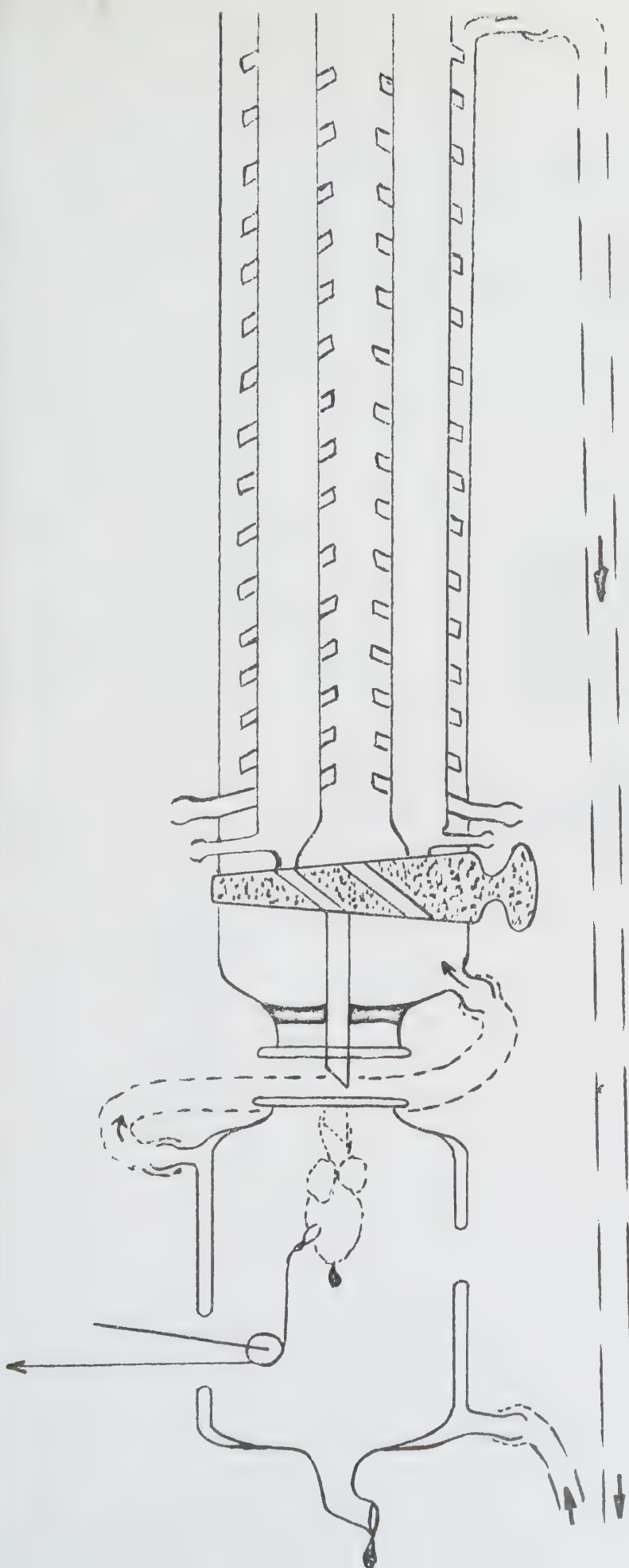
N ° de la préparation	Doses M.O.D.D. OUABAIN	Délai d'apparition des signes toxiques
1	50 mcg	15 mn
	50 mcg	20 mn
	250 mcg →	
	50 mcg	25 mn
2	50 mcg	15 mn
	50 mcg	15 mn
	50 mcg	15 mn
	250 mcg →	
	50 mcg	22 mn
3	50 mcg	20 mn
	50 mcg	20 mn
	250 mcg →	
	50 mcg	35 mn
4	50 mcg	20 mn
	50 mcg	15 mn
	250 mcg	
	50 mcg	30 mn

APPAREIL à COEUR

en pyrex

dérivé de celui de

GRAVERS et ANDERSON



Circuit d'eau
à 37 ° C

Schéma n° I

P R E P A R A T I O N d e

B I N E T --- B U R N S T E I N

(étude de la vasomotricité périphérique)

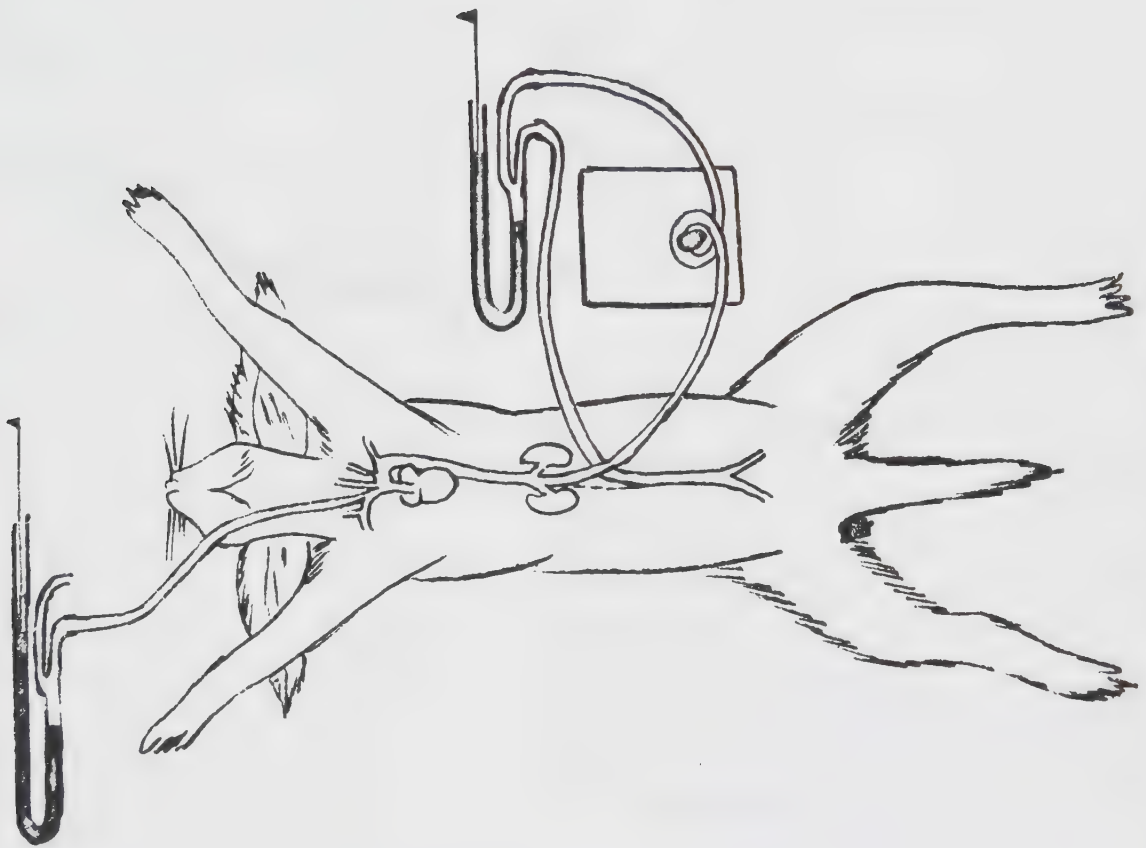
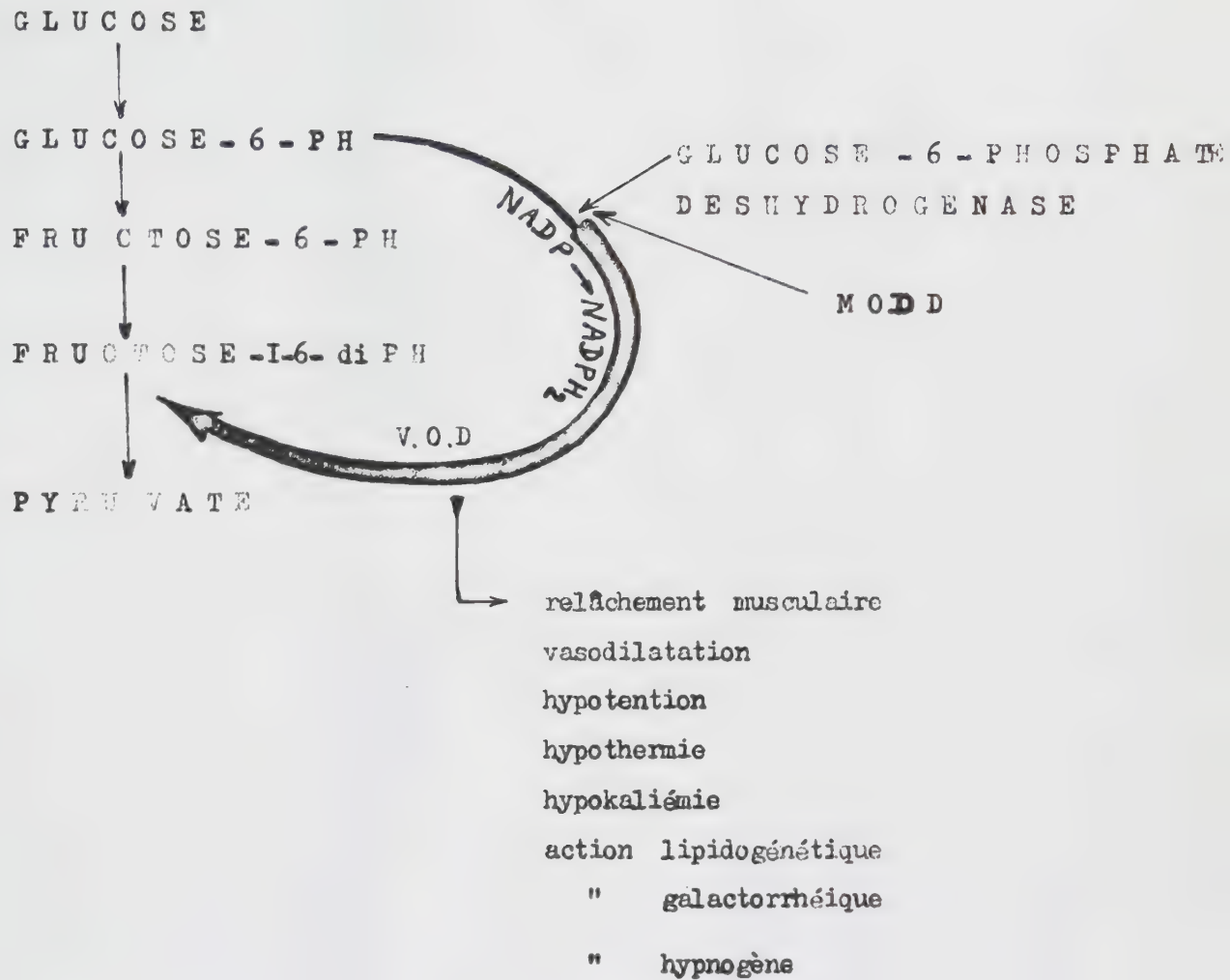


Schéma n° 2

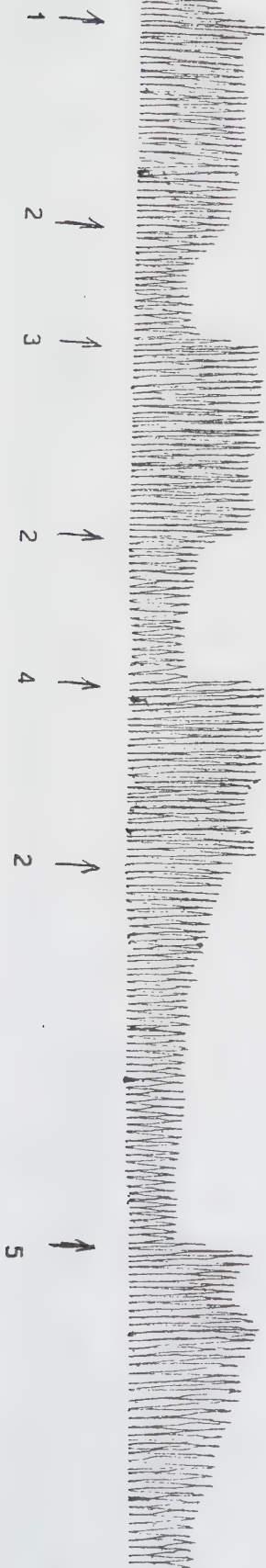
SCHEMA MONTRANT L'ACTION DU MOOD
ET SES CONSEQUENCES
PHARMACOLOGIQUES



C O E U R I S O L E d e L A P I N
Action du M.O.D.D.
sur les contractions ventriculaires



Sur le débit coronaire



- 1 = M.O.D.D. à $1 \cdot 10^{-6}$
- 2 = Lavage
- 3 = M.O.D.D. à $2,5 \cdot 10^{-6}$
- 4 = M.O.D.D. à $5 \cdot 10^{-6}$
- 5 = M.O.D.D. à $1 \cdot 10^{-5}$

COEUR ISOLE de LAPIN

Antagonisme: Pituitlobine-M.O.D.o.D.

Pituitlobine: 30 U.I/L



↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	2	1	2	4	2
1							

1 = Locke Ringer plus Pituitlobine 30 U.I/L

2 = Lavage

3 = Locke Ringer plus Pituitlobine 30 U.I/L
plus M.O.D.o.D. 5.10⁻⁶

4 = " " " Pituitlobine 30 U.I/L

COEUR ISOLE de LAPIN

Antagonisme: Cl_2Ba M.O.D.D.

$Cl_2Ba = 5 \cdot 10^{-4}$



- 1 = Locke Ringer plus Cl_2Ba $5 \cdot 10^{-4}$
- 2 = lavage
- 3 = Locke Ringer plus Cl_2Ba $5 \cdot 10^{-4}$ plus M.O.D.D. $5 \cdot 10^{-6}$
- 4 = " " " " " $1 \cdot 10^{-5}$

tracé n°3

ARTERE CORONAIRE

Isolée de

CHIEN

Etude du M.O.D.D. à $5 \cdot 10^{-4}$



Diminution du tonus artériel sous l'effet du M.O.D.D.

Tracé n° 4

ACTION sur la VASOMOTRICITE PERIPHERIQUE

Pression Carotidienne



0 de Pression

Pression de Perfusion

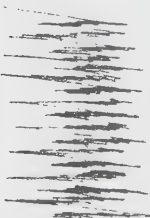
0 de Pression

Action du M.O.D.D. à 1 2,5 mg/Kg I.V

DEBIT CORONAIRE "in vivo"

Action du M.O.D.D. en injection intra-duodenale chez le Chien

1 mg/Kg I.D.



Avant

10 mn

20 mn

30 mn

40 mn

60 mn

ligne de base
du débit coronaire

ACTION du M.O.D.D.

sur

le Coeur In-Situ et la Pression Artérielle chez le CHIEN



↑

↑

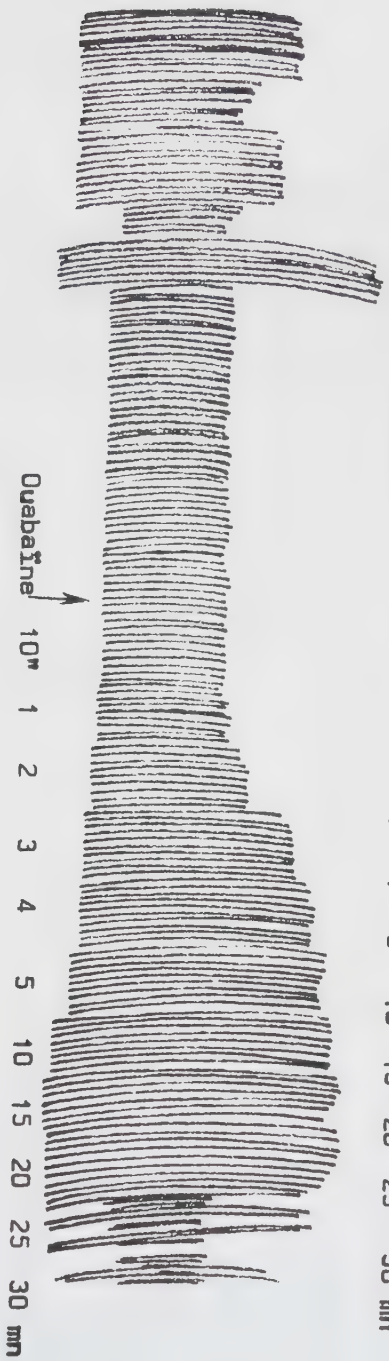
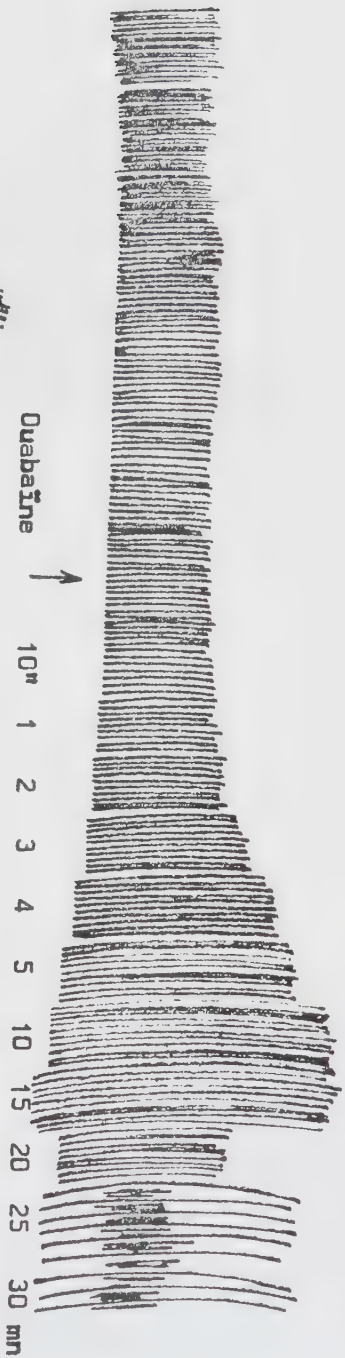
↑

Action de :

1 mg/Kg I.V.
2,5 " "
5 " "

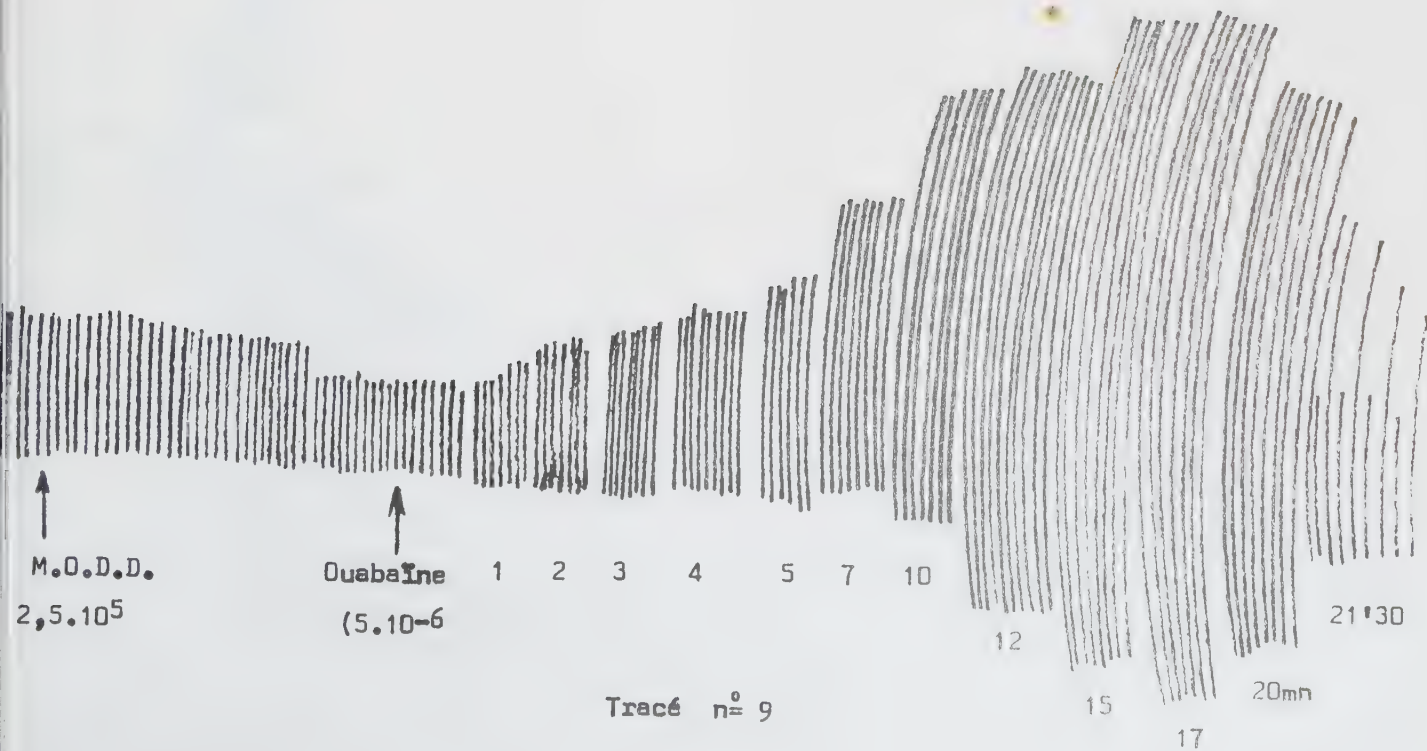
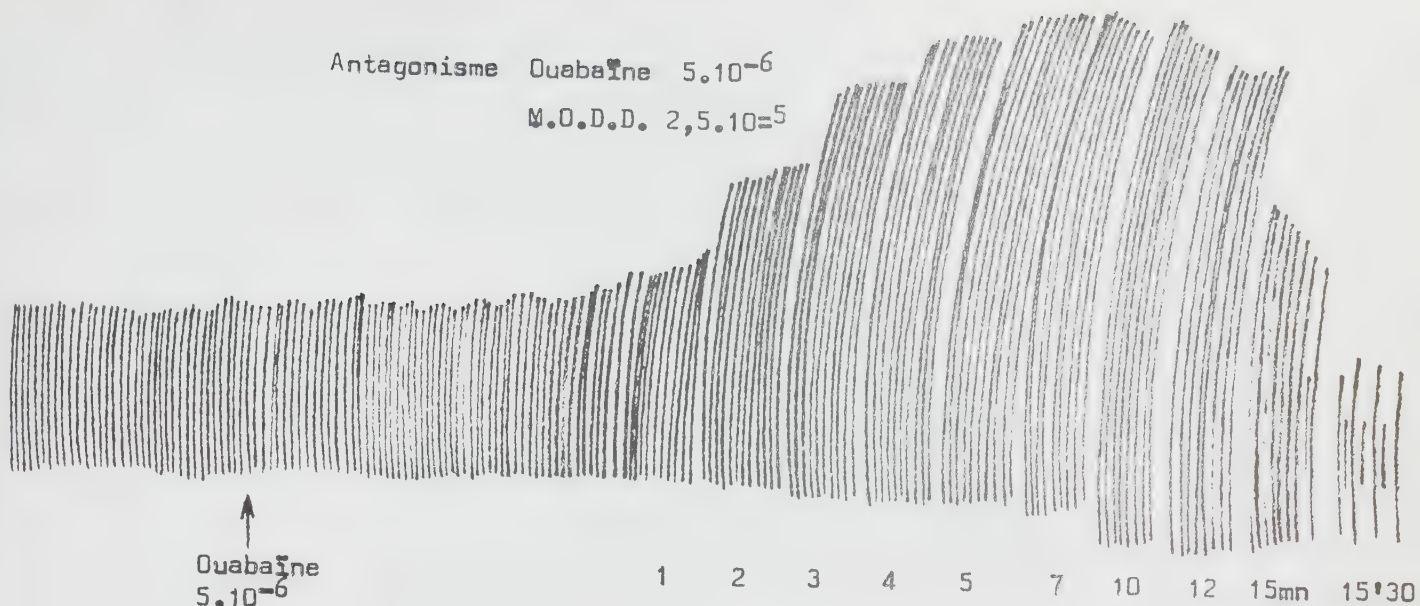
O R E I L L E T T E I s o l é e d e L A P I N

Antagonisme Ouabaine (50 mcg) M.O.D.D. (250 mcg)



MUSCLE PAPILLAIRE
de CHAT

Antagonisme Ouabaïne $5 \cdot 10^{-6}$
M.O.D.D. $2,5 \cdot 10^{-5}$



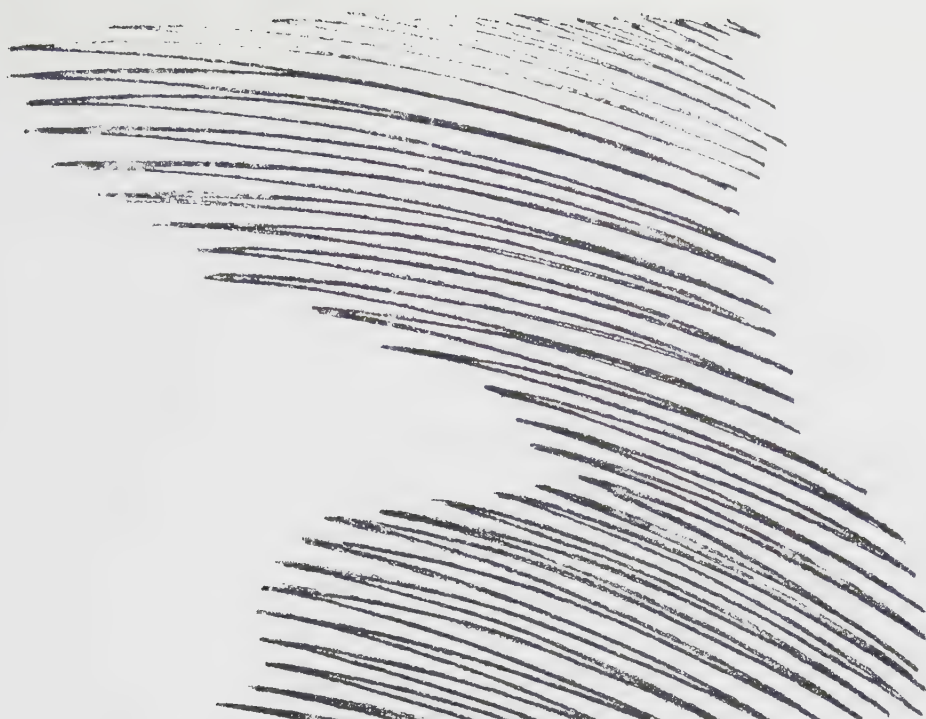
I L E O N d e L A P I N

Antagonisme SO_4Cu --- M.O.D.D. :

(SO_4Cu $5 \cdot 10^{-5}$)

(M.O.D.D. $5 \cdot 10^{-6}$)

↑
 SO_4Cu



↑
M.O.D.D.

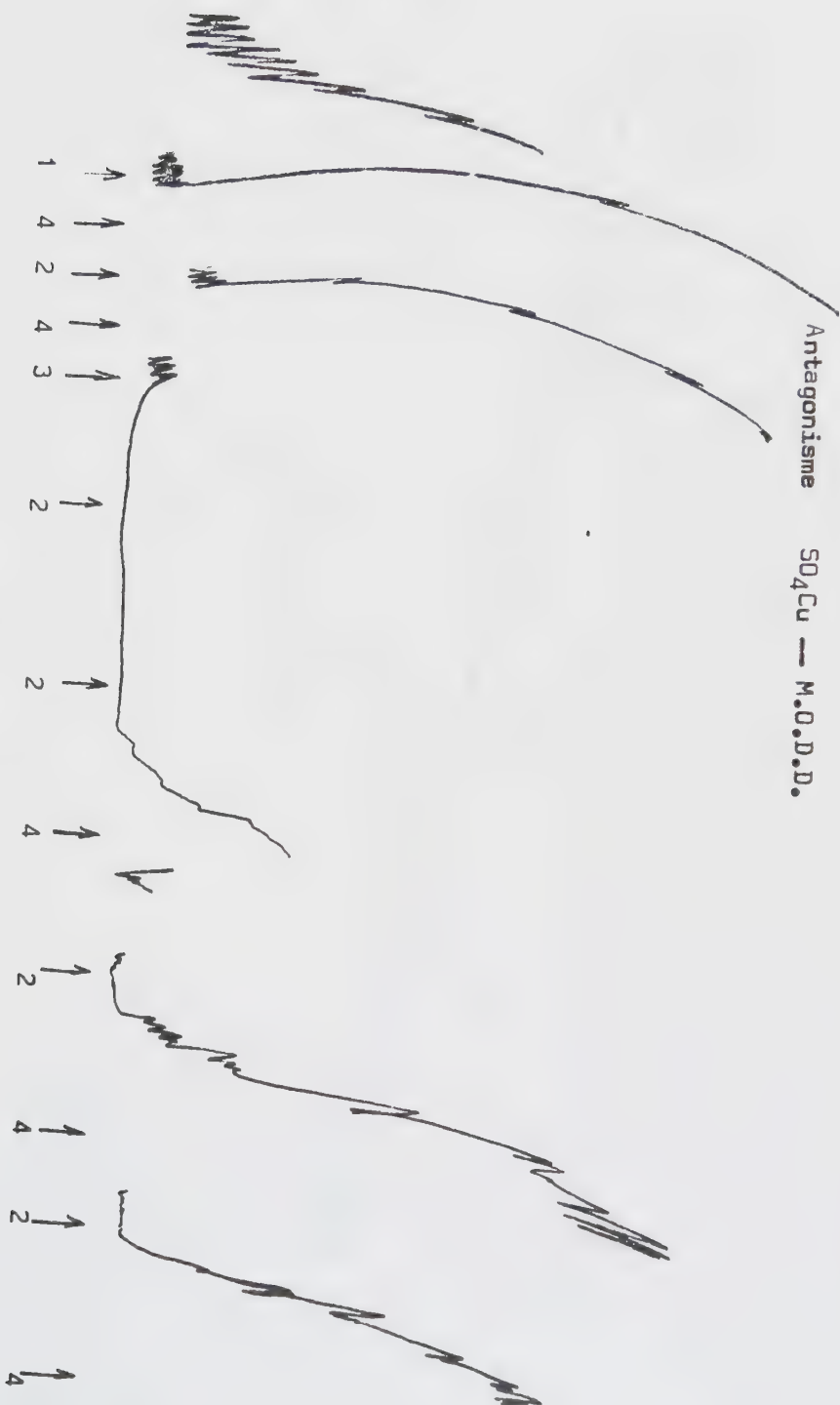


↑
 SO_4Cu



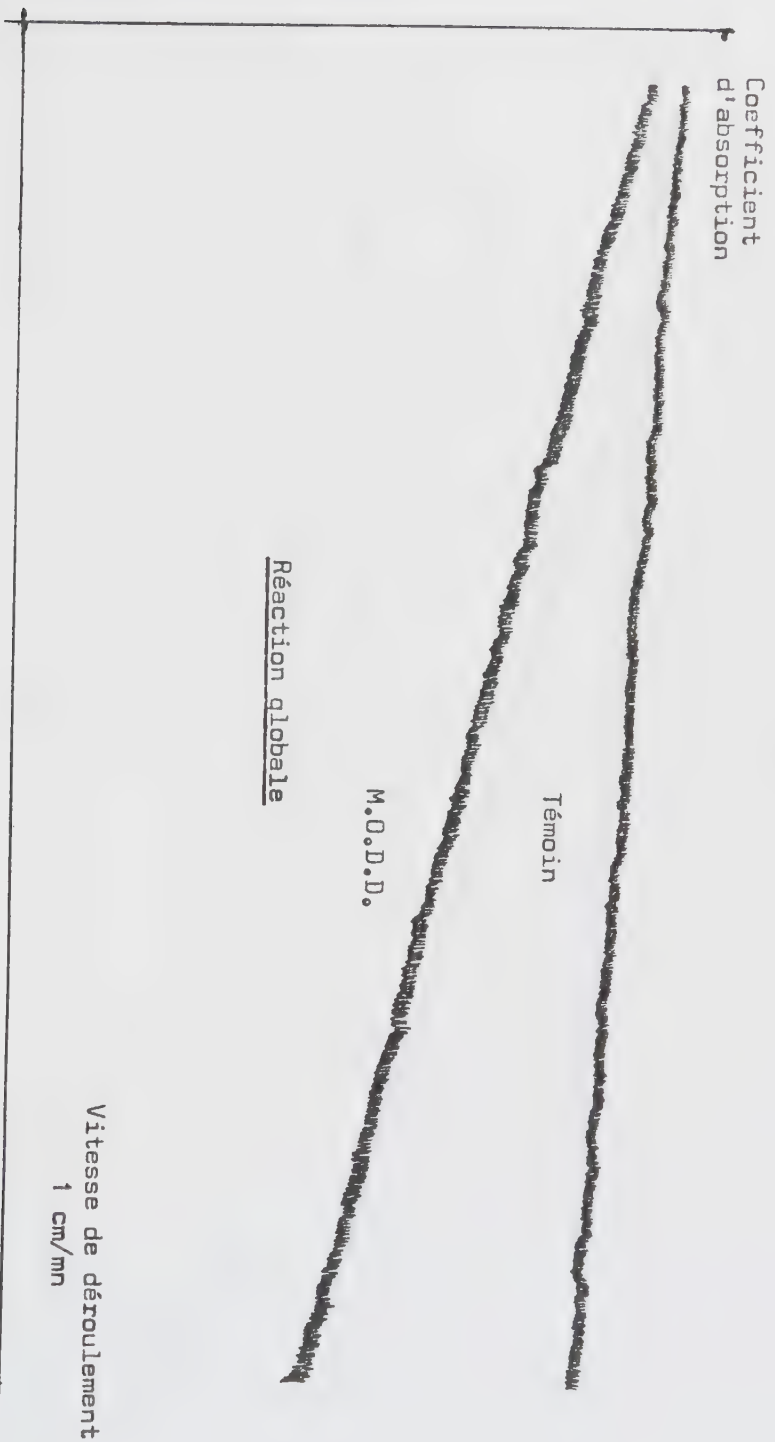
I L E O N d e R A T

Antagonisme SO_4Cu — M.O.D.D.

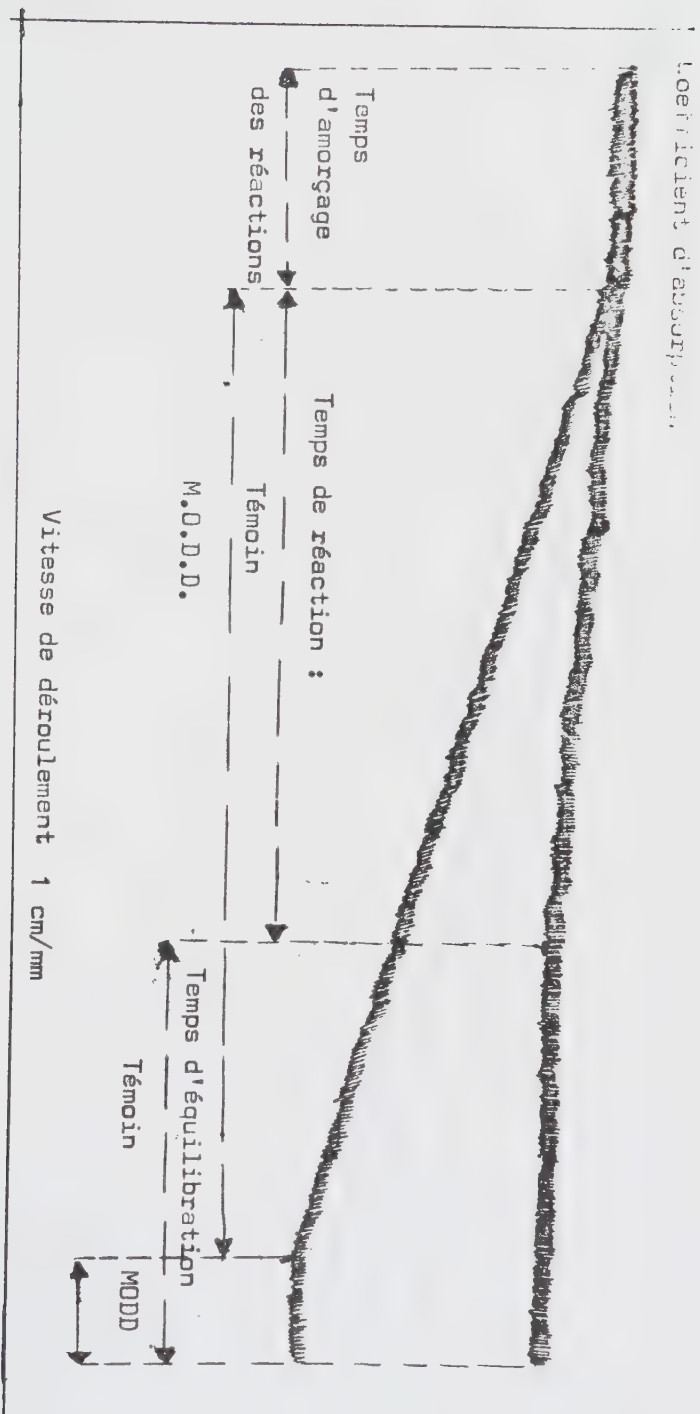


1 = SO_4Cu $1 \cdot 10^{-4}$
 2 = " $2 \cdot 10^{-5}$
 3 = M.O.D.D. $5 \cdot 10^{-6}$
 4 = Lavage

ACTION sur les GLUCOSE-PHOSPHATE DESHYDROGENASES



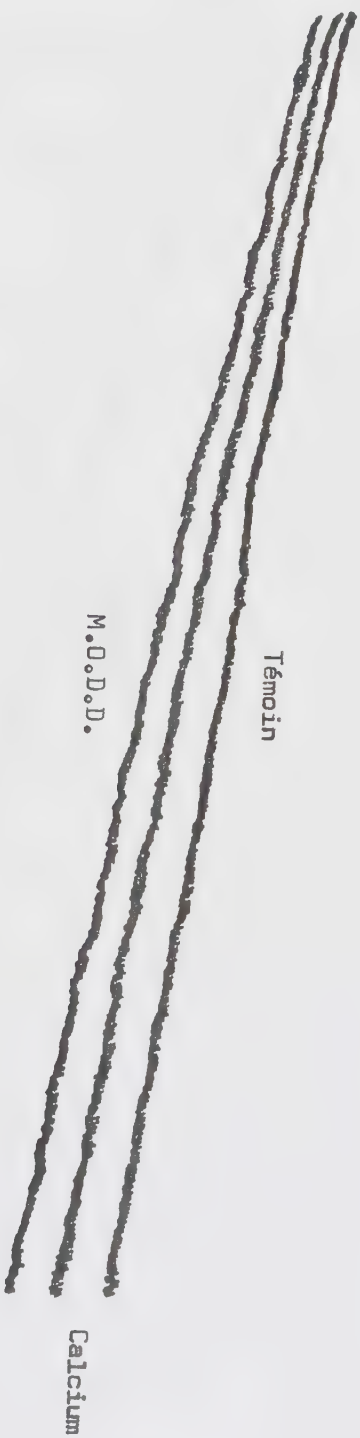
ACTION sur les GLUCOSE-PHOSPHATE DESHYDROGENASES



ACTIONS COMPARÉES CALCIUM — M.O.D.O.D.
sur les

GLUCOSE - 6 - PHOSPHATE DES HYDROGENASES

Coefficient
d'absorption

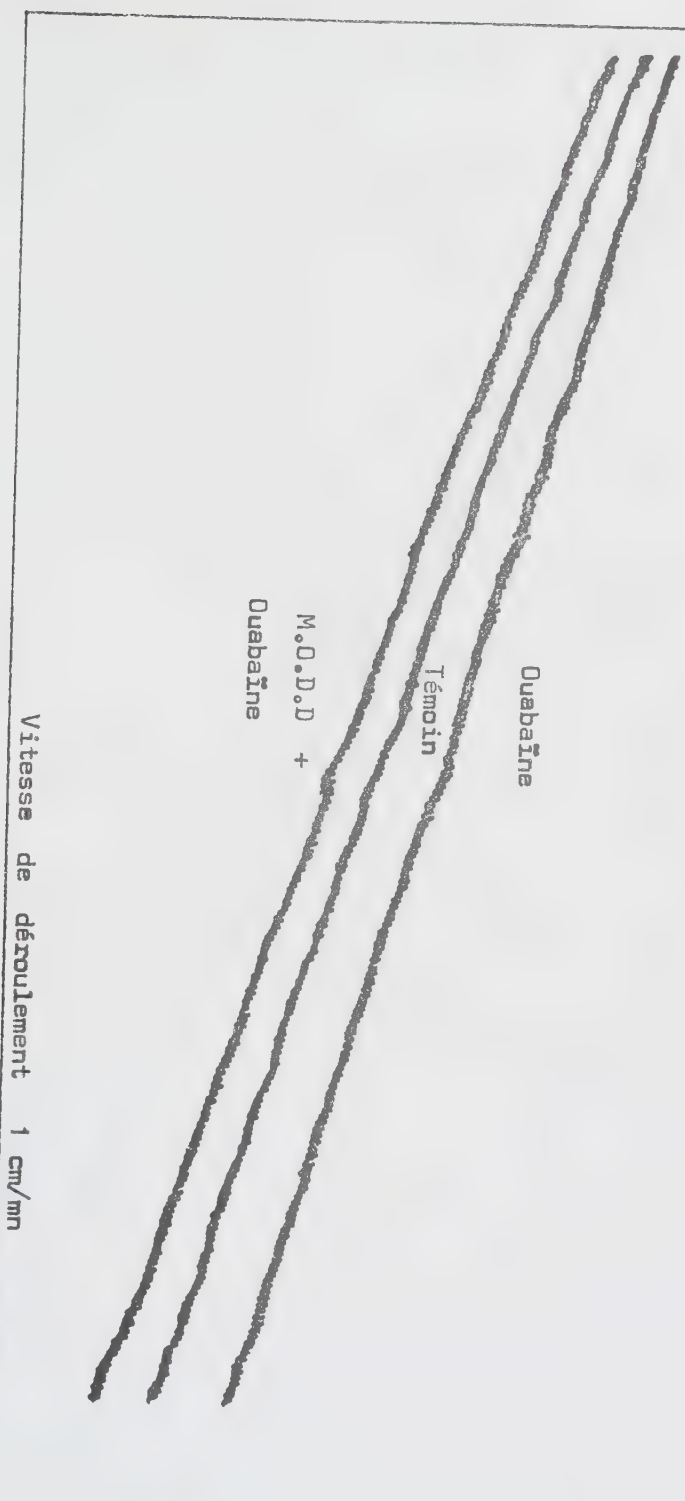


Vitesse de déroulement 1 cm/mn

ACTIONS COMPARÉES OUBAÏNE — M.O.D.D.
sur les

Coefficient
d'absorption

GLUCOSE — 6 — PHOSPHATE DESHYDROGENASES

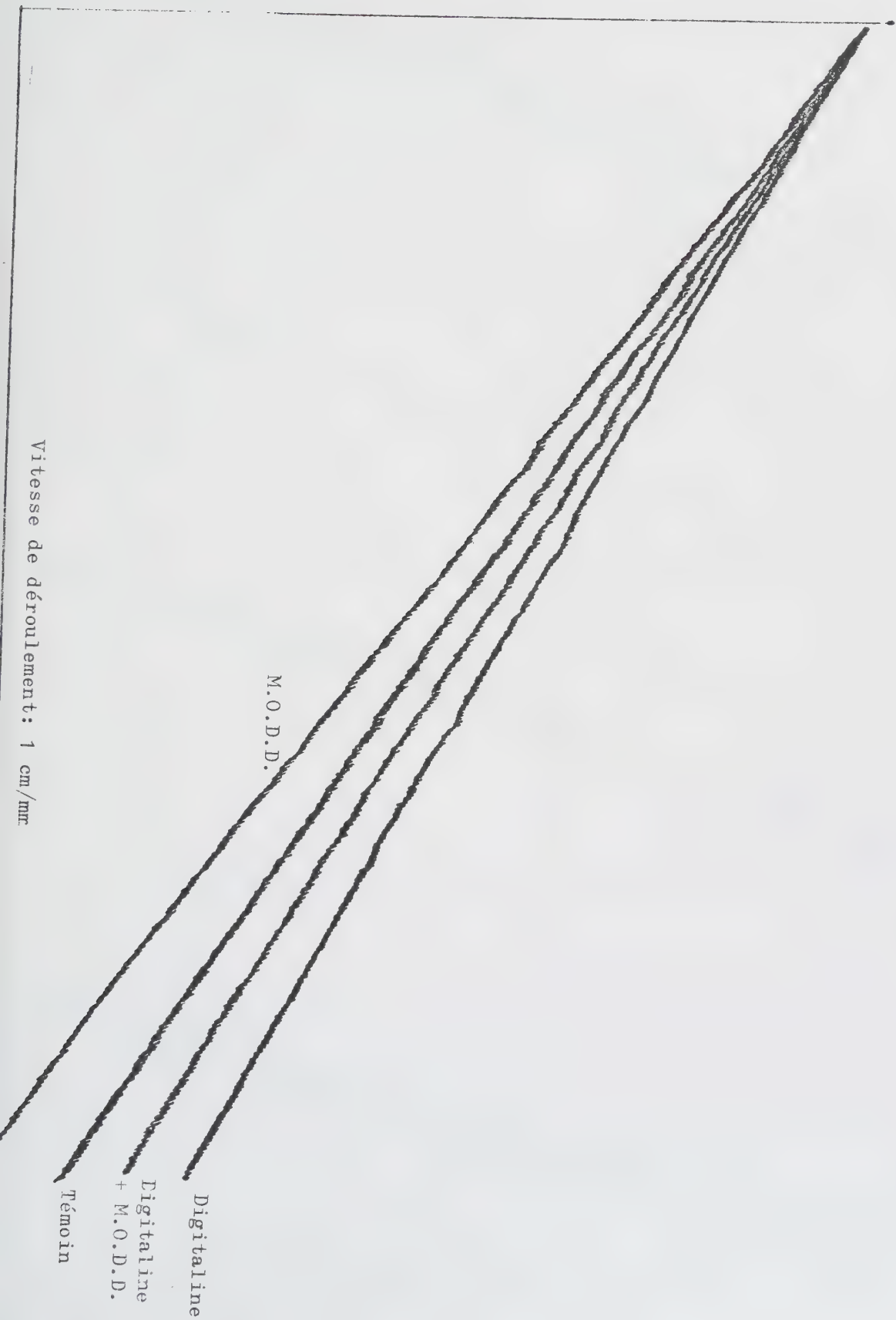


Tracé n° 15

Coef. d'absorption

ACTIONS COMPAREES DIGITALINE-M.O.D.D.

sur les GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASES



Coefficient
d'absorption

ACTION du MODD sur les GLUCOSE-6-PHOSPHATE
DESHYDROGENASES PURIFIEES

G. 6-P.D. 1/10 000

MODD $2 \cdot 10^{-2} M$

Témoin

MODD

0,1 ml

Vitesse de déroulement (1 cm/mn)

MODD

0,2 ml

Témoin

MODD 0,5 ml

Témoin

Digitaline : $10^{-2} M$ 0,2 ml

Témoin

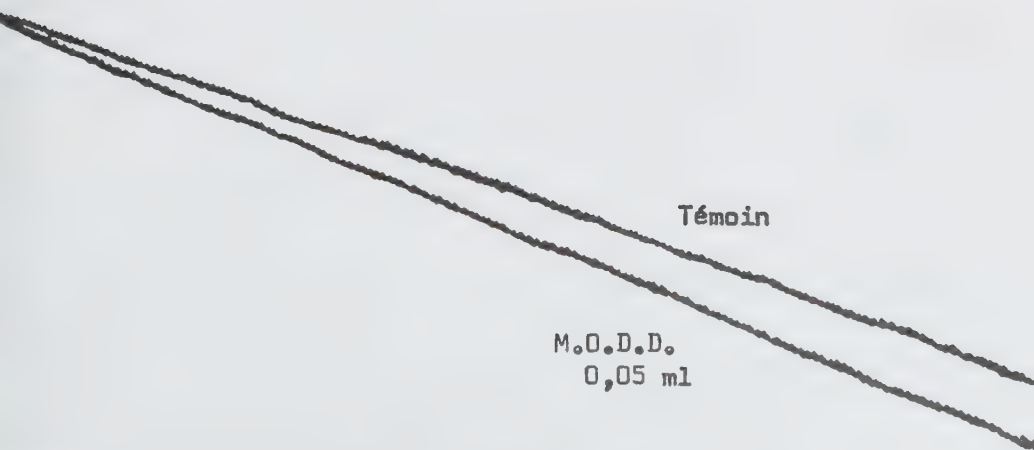
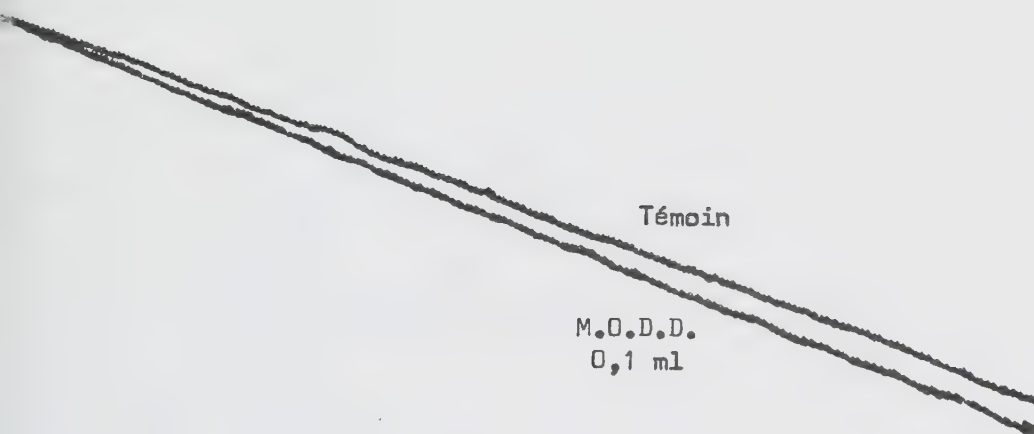
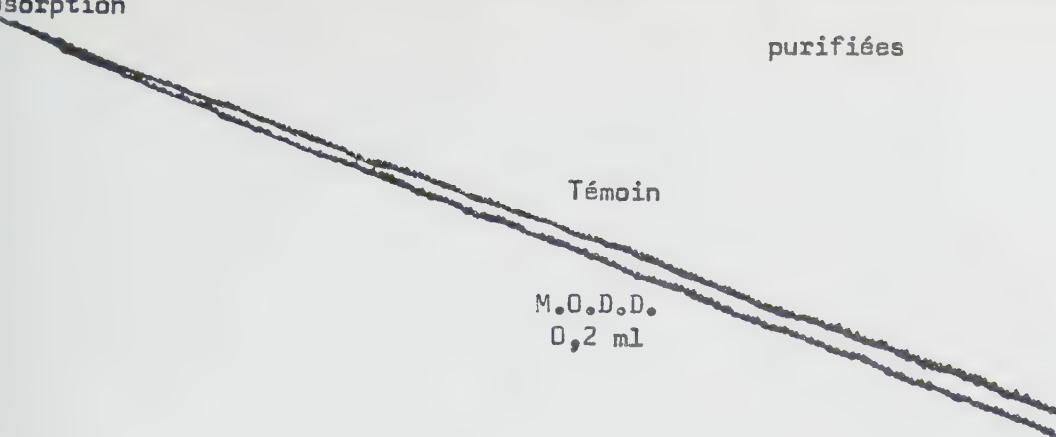
Digitaline + MODD
0,2 ml 0,2ml

efficient
sorption

ACTION du M.O.D.D. sur les GLucose-Phosphate-Deshydrogénases
purifiées

G - 6 - P.D 1/5000

M.O.D.D. $2 \cdot 10^{-2} M$



Vitesses de déroulement 1 cm/mn

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONUCCI F., CHIARPA D., CORTESE I.: Action des amines sympathicométriques sur les coronaires; *Arch. Sci. Biol. Ital.*, 1964, 48/4, 361.
- BALLARD F.B., DANFORTH W.H., NAEGLE S., BING R.J.: Myocardial metabolism of fatty acids.; *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 717.
- BINET L., BURNSTEIN M.: Sur une nouvelle méthode de perfusion avec du sang circulant; *C.R. Acad. Sci.*, 1945, 221, 197.
- BING R.J.: Metabolic activity of the intact heart; *Amer. J. Med.*, 1961, 30, 679-691.
- BLAIN J.M., SCHAFER H., SIEGEL A.L., BING R.J.: Studies in myocardial metabolism. VI. - Myocardial metabolism in congestive failure; *Am.J. Med.*, 1956, 20, 820.
- BOOTH J., BYOLAND E., SIMS P.: An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione, *Biochem.*, 1961, 79, 516.
- BOURILLET F., DUTEIL J.: Cathétérisme du sinus veineux coronaire chez le chien; *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 995.
- CHEN K.K., ROBBINS E.B., WORTH H.: The significance of sugar component in the molecule of cardiac glycosides; *J. Amer. Pharm. A. (Scient Ed.)*, 1938, 27, 189-195.
- COOKE R.E., SEGAR W.E.: *Yale J. Biol. and Med.*, 1952, 2.
- CONWAY E.J., BRADY T.C.: *Biochem. J.*, 1950, 47, 360.
- CONWAY E.J., KERMAN R.F.: *Biochem. J.*, 1955, 61, 32.
- CONWAY E.J., MULLANEY M.: In membrane metabolism and function proceeding of a symposium held in Prague in 1960; *Acad. Press, LONDON*, 1961, 117-130.
- DANFORTE W.H., BALLARD F.B., KAKO K., GHODHURY J.D., BING R.J.: Metabolism of the heart in failure; *Circulation*, 1960, 21, 112.
- DANIELSON B.G.: The distribution of some electrolytis in the heart. Studies on normal and vague stimulated hearts; *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62,sup. 236.
- DAWES G.S.: Synthetic substitutes for quinidine; *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, 1, 90 - 112.
- DOLE V.P.: The relation between non esterified fatty acid in plasma and the metabolism of glucose; *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 150.
- DOLE V.P., MEINERTZ H.: Microdetermination of long chain fatty acid in plasma and tissue; *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 595.
- DOLE V.P., modifié par TROUT: Dosages des acides gras non estérifiés; *Biol. Clin.*, 1965, Juillet-sept., 961.

- FAUCON G. : Caractère éphémère de l'action des vasodilatateurs en injection intra-artérielle ; *Thérapie*, 14, 844.
- FREDERICKSON D.S., GORDON R.J. : Jr - Transport of fatty acids ; *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 385.
- GARREN L.D., CONNEY A.H., TOMKINS G.M. : Stimulatory effect of phenobarbital on steroid metabolism ; *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 1041.
- GLYNN : Sodium and potassium movements in human red cells ; *J. Physiol.*, 1956, 134, 278-310.
- GOODMAN L.S., GILMAN A. : In the pharmacol. basis of therap. MAC MILAN, 1960, 2ème édit., p. 672.
- GORDON R.S. jr, CHERKES A. : Unesterified fatty acids in human blood plasma ; *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 206.
- GRAVERS B.N., ANDERSON F. : A pyrex apparatus for the perfusion of the coronary circulation of mammalian hearts ; *J. Off. Pharmacol. and exp. therap.*
- GUEST J.R., HELLEINER C.W., GROSS H.J., WOODS D.D. : Cobalamin and the synthesis of methionine by ultrasonic extracts of escherichis coli ; *Biochem. J.*, 1960, 76, 396.
- HADJU S. : *J. of Pharmacol. and exper. therap.*, 1957, 120, 90.
- HATEPY Y., OSBORN M.J., KAY L.D., HUENNEKENS E.M. : Hydroxymethyl tetrahydrofolic deshydrogenase ; *J. Biol. Chem.*, 1957, 227, 637.
- HAZARD B., HAZARD J., THOUVENOT J. : Diminution de la sensibilité à la digitaline par le chlorure de rubidium. Analogie avec le potassium ; *C. R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 12, 2049-2050.
- HOFFMANN G. : Veber die herzmuskelwirkung der nebennierenrinden hormone Naumyn-Schmiedererg ; *Arch. exper. Path. u. Pharm.*, 1954, 222-224.
- HUCKABEE W.E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobie metabolism III. Effect of breathing low oxygen gasses ; *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 264.
- HUCKABEE W.E. : Relationship of pyruvate and lactate during anaerobie metabolism V. Coronary adequacy ; *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 1169.
- KOPERA J., ARMITAGE K. : *British J. of Pharmacol. and Chemoth.*, 1954, 9, 4, 392.
- KNAFFL-LENZ E. : The physiological assay of preparation of digitalis ; *J. of Pharmacol. and exper. Therap.*, 1926, 29, 407.
- KRONEBERG G., STOEPEL K. : Synthetische verbindungen mit digitaliswirkung. Naumyn-Schmiedebergs ; *Arch. exper. Path. u. Pharm.*, 1964, 249, 393.
- KRONEBERG G., MEYER K.H., SCHRAUFSTATTER E., SCHUTZ S., STOEPEL K. : Synthetische verbindungen mit digitaliswirkung ; *Naturwissenschaften*, 1964, 51, 192.
- LABORIT H. : Mécanismes d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agents pharmacologiques ; *Agressologie*, 1961, 2, 5, 439-460.
- LABORIT H. : Structures métaboliques. Activités fonctionnelles et pharmacologie. *Agressologie*, 1962, 3, 3, 407-420.
- LANGENDORFF C. : Untersuchungen am Überlebenden Säugethierherzen ; *Pflug. Arch.*, 1895, 61, 291.

- LAPIERRE G.L., DALLEMAGNE M.J. : Structure chimique et classification des toni-cardiaques ; Acta Clin. Belg., 1963, 18, 267.
- LE MEN J. : Paravallarine : alcaloïde stéroïdique du paravallaris microphylla Pitard (apocynacées) ; Bulletin de la Société Chimique de France, 1960, p. 860.
- LINDNER A., LOUDON M., WERNER R.G. : Zur pharmacologischen Beurteilung von corono-gefasserweiternden Stoffen ; Schweiz. med. Wschr., 1953, 83, 360.
- LOUBATIERES A. : Méthodes d'étude et pharmacodynamie des substances cardiaques ; J. de Physiologie (Paris), 1951, 43, 517-580.
- LOUBATIERES A., SASSINE A. : Mise en évidence de l'action directe de l'ouabaïne sur le muscle cardiaque isolé après exclusion fonctionnelle des synapses ganglionnaires intratissulaires ; J. de Physiologie (Paris), 1954, 46, 1, 444.
- LYONES J.S., GOWDEY C.W. : Cardiotonic activity of certain steroids and bile salts ; Can. J. Med. Sci., 1952, 30, 325.
- MAC GINTY, BRAUN-HENENDEZ, CHUTE, GREGORY, d'après LARCAN A., GAUCHER P. : le métabolisme du myocarde normal ; Coeur et Médecine Interne, 1963, 2, 3, 309-324.
- MAGEE P.M., VANDERKAR M. : The metabolism of dimethylnitrosamine in vitro ; Biochem. J., 1958, 70, 600.
- MALINOW M.R., BATTLE F.F., MALAMUD B. : Methode cuantitative para la production de arrithmias ventriculares en la rate ; Rev. Argent. Cardiol., 1952, 19, 120-129.
- MARKS J.D., ROESKY N., CARVER M. : The inhibitory action of a phenothiazine derivative on the hexose monophosphate dehydrogenases of adrenal cortex ; Arch. of Biochem. and Biophysics, 1961, 59, 2, 192-196.
- NAHAS G.G. : Dosage spectrophotométrique rapide de l'hémoglobine et de l'oxy-hémoglobine ; J. de Physiologie (Paris), 1955, 47, 866.
- NAKAMURA MOTOOMI, MIYAZAKI TADASHI, SATA TEIZO, IISHIHARA YASUSHI : Specificity of energy metabolism of coronary artery ; Arzneimittel forschung, 1965, 15, 2, 1382.
- OLSON R.E. : Myocardial metabolism in congestive heart failure ; J. Chron. Dis., 1959, 9, 442.
- PITARD : Flore générale de l'Indochine, Tome III, Fasc. 9, 1933, p. 1181.
- De ROBICHON - SZULMAJSTER H., CORRIVAUX D. : Régulations métaboliques de la biosynthèse de la méthionine et de la thréonine chez saccharomyces cerevisia ; Bioch. Biophys. Acta, 1963, 73, 248.
- ROTHLIN M., BING R.J. : Extraction and release of individual free fatty acids by the heart and fat depots ; J. Clin. Invest., 1961, d'après BING R.J. Am. J. Med., 1962, 30, 679.
- SALLE J. : Nouveau procédé d'enregistrement des contractions de l'oreillette isolée du cobaye et du rat, et du coeur isolé et perfusé du cobaye. Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 121, 1-2, 150-153.
- SARNOFF S., BERGLUND E. : Ventricular function. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog ; Circulation, 1952, 9, 706-718.
- SBARRA A.V., KARNOWSKY M.L. : The biochemical basis of phagocytosis ; J. Biol. Chem. 1960, 235, 2224.

- 9.- SETNIKAR I., RAVAZI M.T. : *Nature*, 1959, *183*, 898-899.
- 10.- SHAW T.I. : *Dh. D. Dissertation Cambridge University*, 1954.
- 11.- SHAW T.I. : Potassium movements in washed erythrocytes ; *J. Physiol.*, 1955, *129*, 464-475.
- 12.- SONKA J. : Voie des pentoses, physiologie et physiopathologie ; *Agressologie*, 1966, *7*, 5, 461-476.
- 13.- STOLKOWSKI J., REINBERG A. : Action de la ribonucléase sur les échanges ioniques (potassium) d'organes isolés ; *C.R. Acad. Sci.*, 1956, *246*, 2420-2423.
- 14.- STOLKOWSKI J. : Le rôle des acides ribonucléiques dans les échanges cellulaires en potassium. *Pathologie et Biologie*, 1961, *9*, 7-8, 804-805.
- 15.- STOLKOWSKI J., REINBERG A., LUBOCHINSKY B. : Action de la température sur le potassium et l'acide ribonucléique de coupe de cortex rénal de cobaye ; *J. Physiol.*, Paris, 1964, *58*, 829-848.
- 16.- TAMM Ch. : The stereochemistry of the glucosides in relation to biological activity. New aspect of cardiac glycosides. 1961, Pergamon, Press., Oxford. vol. 3, p. 11.
- 17.- TANZ R.D., KERBY C.F. : The inotropic action of certain steroids upon isolated cardiac tissue, with comments on steroidal cardiotonic structure, activity, relationship; *J. of Pharm., and exp. Ther.*, 1961, *131*, 56.
- 18.- TANZ R.D. : Hormonal steroids I. *Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics*. Acad. Press., N.Y., 1964.
- 19.- TREVAN J.W., BROOCK F.M., BURN F.A., GADDUM J.R. : *Quart. J. Pharm.*, 1936, *1*, 6.
- 20.- De VAN COTTEN (M.), MORAN N.C. : Cardiovascular Pharmacology ; *Amer. Rev. Pharmacol.*, 1961, *1*, 261-286.
- 21.- WAKIL S.J., TITCHNER E.B., GIBSON D.M. : Studies on the mechanism of fatty acids synthesis. VI. Spectrophotometric assay stochiometry of fatty acids synthesis; *Biochem. Biophys. Acta*, 1959, *34*, 227.
- 22.- WALAAS E., WALAAS O. : Oxydation of reduced phosphopyridine nucleotides by p. phenyl-endiamines, catecholamines and serotonin in the presence of ceruloplasmin ; *Arch. Bioch. Biophys.*, 1961, *95*, 151.
- 23.- WENNER : *J. Biol. Chem.*, 1959, *134*, 2472-2479.
- 24.- WINBURY M.M. : Relation between atrial and ventricular antiarrhythmic assay methods : rationale for a screening program. *Acad. Sci.*, 1956, *64*, 564-573.
- 25.- WOLLENBERGER : Symposium on enzymes and drug action. Ciba fondation Churchill, LONDON, 1962.
- 26.- ZAKREWSKI S.F. : Purification and properties of folic acid reductase from chicken liver ; *J. Biol. Chem.*, 1960, *235*, 1776.
- 27.- ZEKERES : Analyse des facteurs agissant sur l'arythmie, Conférence faite à Thérapie, Le 10 Mars 1966.
- 28.- ZUBERBUHLER R.C., BOHR D.F. : Responses of coronary smooth muscle to catecholamines circulation ; *Res.*, 1965, *16*, 431.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : TECHNIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DU N-METHYL-O-DIACETYL-DIHYDROPARAVALLARINOL

A. <u>Etudes sur les Organes Isolés</u>	8
1. Technique de TREVAN	8
2. Technique de LANGENDORFF	8
a. Etude simple vis-à-vis de l'action d'un produit	
b. Etude vis-à-vis d'agents contracturants	
3. Technique de SETNIKAR	10
4. Technique de WARBURG	11
5. Technique de MAGNUS	12
6. Technique de LOUBATIERES (muscle papillaire).	12
B. <u>Etude "in vivo"</u>	13
1. Technique classique pour l'étude de la pression artérielle	13
2. Technique de BINET-BURNSTEIN	13
3. Technique de BINET-BURNSTEIN modifiée	14
4. Technique de BOURILLET-DUTEIL	15
5. Technique de LOUBATIERES	15
6. Technique de KNAFFL-LENZ	16
7. Technique de DAWES	16
8. Technique de MALINOW	17
9. Technique de LINDNER	18
10. Technique provoquant l'anoxie	18
C. <u>Etude Biochimique</u>	19
1. Technique de NAHAS (dosage de l'oxygène sanguin).	19

2. Technique de DOLE et TROUT (dosage des acides gras).	20
3. Technique pour le dosage des lactates	21
4. Technique pour le dosage des pyruvates	21
5. Technique pour le dosage du glucose	22
6. Technique de dosage du potassium : dans le sang, l'urine et les liquides nutritifs)	22
7. Technique de dosage des glucose-6-phosphate déshydrogénases	23

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES PROPRIETES CARDIAQUES DU N-METHYL-O-DIACETYL DIHYDROPARAVALLARINOL

A. Etude sur les Organes Isolés

1. Action sur l'oreillette isolée de Lapin	24
2. Action sur le coeur isolé de Lapin	25
3. Action sur le coeur isolé, soumis à l'action d'extraits posthypophysaires	26
4. Action sur le coeur isolé, soumis à l'action du chlorure de baryum	26
5. Action sur l'aorte isolée de Lapin	27
6. Action sur les coronaires isolées de Chien	27
7. Action sur la consommation d'oxygène par le myocarde.	28

B. Etude "in vivo"

1. Action tensionnelle	29
a. Action tensionnelle chez le Lapin	
b. Action tensionnelle et électrocardiographique chez le Chien	
- en injection intraveineuse	
- en injection intragastrique	
2. Etude de la vasomotricité périphérique	30
a. Par la technique de BINET-BURNSTEIN	
b. Par la technique de BINET-BURNSTEIN modifiée	
3. Action sur le débit coronaire in situ	32
4. Action sur la force contractile du myocarde	33
5. Toxicité cardiaque : étude électrocardiographique chez le Cobaye	33
6. Action antifibrillante	34
a. Sur l'oreillette excitée	
b. Sur le Bat	

TROISIEME PARTIE : <u>ESSAI D'INTERPRETATION DES EFFETS DU M.O.D.D. et</u> <u>HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION</u>	36
A. <u>Rappel sommaire des résultats obtenus et des</u> <u>données récentes sur le métabolisme</u>	36
B. <u>Essai d'interprétation métabolique</u>	39
C. <u>Essai d'interprétation ionique</u>	41
QUATRIEME PARTIE : <u>RECHERCHE EXPERIMENTALE SUR LE MECANISME D'ACTION</u> <u>DU M.O.D.D.</u>	43
I - <u>Etude du métabolisme cardiaque sous l'action du</u> <u>M.O.D.D.</u>	43
a. Cathétérisme coronaire et dosages des métabolites biologiques	
b. Essai "in vivo" vis-à-vis des extraits posthypophysaires	
II - <u>Action vis-à-vis de l'anoxie</u>	47
III - <u>Action vis-à-vis de l'ouabaïne</u>	48
IV - <u>Action vis-à-vis du cuivre</u>	50
V - <u>Etude biochimique</u>	51
VI - <u>Etude du mouvement ionique</u>	54
CONCLUSION	57
TABLEAUX et TRACES	60
BIBLIOGRAPHIE	93
TABLE DES MATIERES	97

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

"Théorie actuelle sur le fonctionnement des différents récepteurs adrénergiques".

Vu et approuvé

Paris, le 22 Juillet 1968

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Paris

Marc ZAMANSKY

Vu

et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

